

**Comunicación de la Comisión al Consejo y al Parlamento Europeo estrategia de eliminación progresiva de los CFC en los inhaladores dosificadores**

(98/C 355/02)

COM(1998) 603 final

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. La Decisión IX/19 de la Conferencia de las Partes del Protocolo de Montreal establece que las Partes que soliciten la atribución de usos esenciales de cloro-fluorocarburos (CFC) para inhaladores dosificadores (ID) deben presentar a la Secretaría del Ozono una primera estrategia regional o nacional de transición, si es posible antes del 31 de enero de 1998 y en cualquier caso antes del 31 de enero de 1999. La Comunidad Europea es Parte en el Protocolo de Montreal y el presente documento recoge su estrategia de transición conforme a lo dispuesto en dicha Decisión. La Comunidad Europea considera que se necesita una estrategia para definir la forma en que debe llevarse a cabo lo antes posible la eliminación progresiva de los CFC en los ID sin poner en peligro el suministro de medicamentos que son necesarios para determinados enfermos.

1.2. Todos los años la Comunidad Europea presenta, en nombre de los Estados miembros, una solicitud conjunta a las Partes para poder seguir empleando CFC en la fabricación de inhaladores dosificadores. De conformidad con el Reglamento (CE) nº 3039/94 relativo a las sustancias que agotan la capa de ozono, y asistida por un comité de gestión de los Estados miembros, la Comisión Europea determina todos los años lo siguiente:

- los usos esenciales que se autorizarán en la Comunidad;
- los usuarios que podrán beneficiarse de dichos usos;
- las cantidades de CFC que podrán emplearse en usos esenciales.

Dado que el suministro de CFC para inhaladores dosificadores se regula a escala comunitaria, la eliminación de dichas sustancias también ha de organizarse a esa escala. En la medida de lo posible, debería coordinarse en toda la Comunidad la autorización e introducción de productos sin CFC y la retirada de dichas sustancias de la fabricación de ID. De ese modo se evitaría que algunas zonas dependieran de medicamentos obsoletos con CFC mucho después de que en el resto de la Comunidad se empleen productos nuevos sin CFC.

1.3. El presente proyecto de estrategia de transición ha sido elaborado por la Comisión Europea, con la colaboración de un grupo de trabajo *ad hoc* integrado por representantes del Comité farmacéutico y el Comité de gestión del ozono de la Comunidad, las autoridades sanitarias de los Estados miembros, la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (FEAIF), el Consorcio Internacional de Aerosoles Farmacéuticos (IPAC en sus siglas inglesas), el Comité permanente de médicos europeos, la Federación Europea de Asociaciones de enfermos de asma y alergia (EFA en sus siglas inglesas), el Consejo Europeo de la Industria Química (CEFIC) y otros especialistas del sector. Asimismo, se han recibido y recogido observaciones de numerosas organizaciones, en particular de representantes del personal de enfermería, los farmacéuticos, las enfermos asmáticos, los médicos y los fabricantes de medicamentos contra el asma. La Comisión Europea agradece profundamente a esas personas y organizaciones la inestimable ayuda y cooperación que han brindado en la preparación de la presente estrategia.

CAPÍTULO 2

RESUMEN

2.1. El presente documento recoge la estrategia comunitaria de transición para abandonar progresivamente el uso de CFC en los inhaladores dosificadores (ID), que ha de presentarse a las Partes en el Protocolo de Montreal con arreglo a la Decisión IX/19. La estrategia describe la forma en que ha de llevarse a cabo en la Comunidad la eliminación progresiva de los inhaladores dosificadores con CFC y su sustitución por otros que no contengan dichas sustancias.

2.2. Es preciso abandonar el uso de CFC en los inhaladores dosificadores, pues, conforme al Protocolo de Montreal relativo a las sustancias que agotan la capa de ozono, ya está prohibido producir y consumir CFC en la Comunidad Europea y en los países industrializados. Los países en vías de desarrollo disponen de un «plazo de gracia» hasta 2010 durante el cual pueden seguir produciendo y utilizando CFC para satisfacer sus necesidades nacionales básicas.

2.3. En Europa siguen pudiendo suministrarse CFC para fabricar inhaladores dosificadores en virtud de las exenciones para usos esenciales, que permiten seguir produciendo y utilizando CFC para los usos esenciales aprobados cuando no hay alternativas viables desde el punto

de vista técnico y económico. El tratamiento del asma y de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) mediante inhaladores dosificadores con CFC ha sido considerado un uso esencial por las Partes en el Protocolo de Montreal. Se utilizan unas 10 000 toneladas anuales de CFC en el mundo para fabricar aproximadamente 500 millones de inhaladores dosificadores.

2.4. En la Comunidad Europea ya se dispone de productos que pueden sustituir a los ID con CFC. Entre ellos se encuentran los inhaladores de polvo seco y los inhaladores dosificadores cuyos propulsores son HFC en lugar de CFC. Según las normas que regulan las exenciones para usos esenciales, ya no podrán utilizarse CFC en los productos para los que existan alternativas aceptables. En algunas regiones de la Comunidad Europea la mayoría de los enfermos ya son tratados con inhaladores de polvo seco y no con inhaladores dosificadores. Se están introduciendo en toda la Comunidad inhaladores dosificadores sin CFC, de manera que en 2003 ya no deberían ser necesarios los inhaladores dosificadores con CFC.

2.5. Antes de poder prescribir a los enfermos el uso de inhaladores dosificadores sin CFC es preciso que las autoridades competentes autoricen su comercialización. La autorización sólo se concede si la autoridad competente se ha cerciorado de que el producto propuesto resulta inocuo y eficaz. En la actualidad, la tramitación de una autorización de comercialización de dosificadores inhaladores sin CFC válida en toda la Comunidad Europea resulta larga y engorrosa, ya que cada Estado miembro lleva a cabo sus propios procedimientos de autorización y su evaluación. La presente estrategia propone una forma de cooperación entre los Estados miembros, la Comisión y los fabricantes para agilizar los trámites de autorización. La estrategia de eliminación progresiva de los CFC en los DI requiere un procedimiento eficaz y racional para autorizar los productos sin CFC en toda la Comunidad. Las autoridades competentes no deberían seguir autorizando la comercialización de inhaladores nuevos con CFC.

2.6. Si bien la rápida eliminación de los CFC es importante, también lo es la salud de los millones de enfermos, entre los que se encuentran niños y ancianos, que hoy por hoy dependen de los inhaladores con CFC. Esas sustancias no deberían retirarse hasta que los enfermos tengan acceso a otro tratamiento satisfactorio. La presente estrategia reafirma la voluntad de la Comisión Europea de garantizar el suministro de los medicamentos necesarios y de velar por la salud y seguridad de los enfermos durante la transición. Para ello es preciso garantizar que los CFC no se eliminarán de determinados productos o categorías de productos hasta que se disponga de una cantidad suficiente de sustitutos adecuados. La cantidad de sustitutos necesarios varía según el producto

y la categoría, con arreglo al tipo y la extensión de su utilización.

2.7. La estrategia toma en consideración las diferencias existentes en los Estados miembros en cuanto a los productos con CFC que se prescriben, la relación entre inhaladores de polvo seco e inhaladores dosificadores, y el número de productos para los que es preciso hallar sustitutos. No obstante, las similitudes por lo que respecta a algunos de los productos más prescritos son numerosas y cabe esperar que el abandono de los inhaladores dosificadores con CFC se realice rápidamente en toda la Comunidad una vez se disponga de sustitutos de los tipos principales de inhaladores. En los casos que planteen problemas concretos, podrá autorizarse el uso de pequeñas cantidades de CFC en determinados inhaladores dosificadores en el marco de la decisión anual de la Comisión relativa a los usos esenciales en la Comunidad.

2.8. La Comunidad Europea es una importante exportadora de inhaladores dosificadores con CFC tanto a los países industrializados como a los que se encuentran en vías de desarrollo. Esos productos deberán seguir exportándose incluso después de la transición en la Comunidad con el fin de no privar a los enfermos, especialmente en los países en vías de desarrollo, de medicamentos fundamentales. Se espera que los fabricantes de inhaladores dosificadores establecidos en la Comunidad Europea colaboren en la transición de su mercado de exportación. Deberían velar en la medida de lo posible por que los enfermos que dependen de los inhaladores dosificadores fabricados en Europa tengan acceso a inhaladores sin CFC y puedan, por tanto, aprovechar la experiencia de la transición llevada a cabo en Europa.

2.9. Los enfermos constituyen el elemento central de la transición y han de ser plenamente conscientes de los aspectos en juego. La mayoría de los enfermos, si no todos, cambiarán sin mayores dificultades los inhaladores con CFC por otros que no contengan dichas sustancias, siempre y cuando se les informe, aconseje y ayude debidamente. Es necesario coordinar la información con el fin de que los médicos, los demás profesionales sanitarios y las asociaciones de enfermos proporcionen explicaciones precisas, coherentes y útiles a los enfermos antes, durante y después de la transición. Siempre que sea posible, deberían prescribirse a los enfermos nuevos inhaladores sin CFC. Asimismo, los fabricantes no deberían producir ni comercializar inhaladores nuevos con CFC.

2.10. Las designaciones de usos esenciales de CFC notificadas anualmente por la Comunidad al PNUMA se fundarán en las mejores previsiones existentes de la futura disponibilidad de sustitutos (el denominado enfoque de «objetivos y calendarios»). Mediante su decisión anual

relativa a los usos esenciales, la Comisión velará por que siga habiendo CFC para fabricar los productos que sigan siendo indispensables, pero que dichas sustancias no estén autorizadas en aquéllos que puedan sustituirse por otros productos aceptables. De esta manera, y gracias a la cooperación y la participación de los Estados miembros, los fabricantes de inhaladores dosificadores, los enfermos y los profesionales sanitarios, la eliminación de los CFC en los inhaladores dosificadores podrá llevarse a cabo en la Comunidad Europea de forma rápida y fluida, sin menoscabo para la salud y seguridad de los enfermos.

### CAPÍTULO 3

#### CFC E INHALADORES DOSIFICADORES

3.1. Los inhaladores dosificadores con CFC han resultado ser un medio poco costoso, eficaz y fiable para tratar enfermedades respiratorias como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos medicamentos son importantes, ya que la incidencia de asma en la población de los países desarrollados es del 5 al 8 % y aumenta en un promedio del 5 % anual. En la Comunidad Europea, aproximadamente el 80 % de los medicamentos que se inhalan se administran en inhaladores dosificadores y el resto corresponde a los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores. En la actualidad, se emplean unos 500 millones anuales de inhaladores dosificadores en el mundo, lo que equivale al uso y emisión de unas 10 000 toneladas anuales de CFC. Por lo general, el CFC 12 se utiliza como propulsor en los inhaladores dosificadores y el CFC 11 o el CFC 114 sirven para disolver o realizar suspensiones del medicamento que se administra al enfermo.

3.2. Los CFC que se liberan en la atmósfera acaban por alcanzar la estratosfera donde destruyen la capa de ozono que protege la superficie de la tierra de las radiaciones ultravioletas perjudiciales. En estos últimos años la capa de ozono se ha reducido considerablemente no sólo en la región antártica, donde el «agujero de ozono» ya aparece todos los años, sino también en el hemisferio norte. En el norte de Europa se ha registrado en los tres últimos años una disminución anual de ozono del 40 %.

3.3. Con el fin de evitar la destrucción de la capa de ozono que protege la tierra, la comunidad internacional firmó un convenio (Convenio de Viena, 1985) y un protocolo (Protocolo de Montreal, 1987). El Protocolo de Montreal establece la supresión progresiva de la producción y el consumo de sustancias que destruyen la capa de ozono. Da ahí la importancia de que las industrias que utilizan CFC encuentren sustitutos lo antes posibles.

3.4. De acuerdo con el Protocolo de Montreal, la producción y el consumo de CFC debían empezar a su-

primirse en los países industrializados el 1 de enero de 1996. En la Comunidad Europea la supresión comenzó un año antes. No obstante, dicho Protocolo contempla excepciones provisionales con arreglo al procedimiento de los denominados «usos esenciales». Dicho procedimiento establece que el uso de CFC puede considerarse «esencial» si:

- a) es necesario para la salud o la seguridad o si es imprescindible para el funcionamiento de la sociedad (incluidos los aspectos culturales e intelectuales), y
- b) no hay sustitutos o alternativas técnica y económicamente viables y aceptables desde el punto de vista del medio ambiente y la salud.

Además de ello, la producción y el consumo de CFC para usos esenciales sólo pueden autorizarse si:

- a) se han tomado todas las medidas posibles económicamente para reducir al mínimo el uso esencial y la correspondiente emisión de la sustancia regulada, y
- b) no se dispone de la sustancia regulada en la cantidad y la calidad suficientes en las reservas existentes de sustancias reguladas recicladas o no utilizadas, sin olvidarse de las necesidades de sustancias reguladas de los países en desarrollo. (Decisión IV/25 de las Partes en el Protocolo de Montreal)

3.5. La utilización de CFC para fabricar dosificadores inhaladores se incluyó en la categoría de usos esenciales desde el inicio del proceso de eliminación de dichas sustancias, ya que la producción de medicamentos contra el asma es claramente necesaria para la salud de la población y, al menos hasta hace poco, no había sustitutos de los CFC ni soluciones alternativas técnica y económicamente viables. Las Partes en el Protocolo autorizaron las cantidades de CFC recogidas a continuación para la fabricación de inhaladores dosificadores en la Comunidad Europea:

Año de utilización	Toneladas de CFC autorizadas por las Partes
1996	7 546
1997	6 635
1998	5 610
1999	5 000

3.6. Desde que se decidió suprimir progresivamente los CFC, la industria farmacéutica internacional está investigando sustancias que puedan sustituirlos en la fabricación de inhaladores dosificadores. Así pues, ya se han logrado algunos sustitutos técnica y económicamente viables, que cada vez se comercializan más para el trata-

miento eficaz de varios tipos de asma y de EPOC. El hecho de que cada vez se disponga de más productos técnica y económicamente viables y eficaces desde el punto de vista terapéutico significa que con el tiempo la utilización de CFC dejará de cumplir los criterios correspondientes a los usos esenciales recogidos en el Protocolo de Montreal y, por tanto, ya no se autorizará para fabricar los tipos de inhaladores que puedan ser sustituidos.

3.7. Todos los signatarios del Protocolo de Montreal, incluidos los Estados miembros de la Comunidad Europea, se han comprometido a suprimir lo antes posible la producción y el consumo de las sustancias que agotan la capa de ozono. El compromiso incluye asimismo la reducción al mínimo de las excepciones a lo establecido en el Protocolo en virtud de las disposiciones relativas a los usos esenciales. Por consiguiente, la Comisión Europea y los Estados miembros intentarán reducir lo antes posible las cantidades de CFC autorizadas para fabricar inhaladores dosificadores en la Comunidad Europea. No obstante, todas las partes implicadas coinciden en que es indispensable velar por que los enfermos que padecen asma o EPOC puedan seguir disponiendo de los medicamentos que necesitan. Por ello, se ha acordado que la eliminación progresiva de los CFC en los inhaladores dosificadores ha de llevarse a cabo con arreglo a los siguientes principios:

Principio 1: Todas las partes implicadas deberán facilitar la transición hacia el uso de productos alternativos sin CFC;

Principio 2: Deberá velarse por la salud y la seguridad de los enfermos durante la transición;

Principio 3: Los sistemas de atribución, autorización y concesión de licencias deben ser eficaces, coherentes y transparentes.

3.8. El presente proyecto de estrategia de eliminación progresiva de inhaladores dosificadores con CFC se fundamenta en esos tres principios y consiste, en particular, en lo siguiente:

- evalúa la demanda actual y futura de medicamentos para tratar el asma y las EPOC en la Comunidad Europea;
- resume los progresos realizados en la consecución de sustitutos de los inhaladores con CFC y prevé el ritmo al que se introducirán estos;
- establece medidas para racionalizar y agilizar los procedimientos de examen y autorización de sustitutos sin CFC en toda la Comunidad Europea;
- recoge un enfoque de farmacovigilancia y supervisión de la inocuidad de los productos nuevos para velar por la seguridad de los enfermos;
- establece un procedimiento para eliminar progresivamente los productos con CFC a medida que vayan produciéndose medicamentos y tratamientos sustitutivos;

- formula recomendaciones para sensibilizar a los médicos y los enfermos y fomentar la aceptación rápida y satisfactoria de los medicamentos sin CFC;
- considera el tratamiento que ha de darse a los inhaladores dosificadores fabricados en la Comunidad Europea para la exportación, en particular, a los países en vías de desarrollo;
- estudia la producción y el suministro de CFC que seguirán llevándose a cabo en la CE durante la transición.

3.9. La Comunidad Europea es el mayor productor mundial de inhaladores dosificadores y exporta el 25 % de su producción. Eso significa que le corresponde especialmente desarrollar y fomentar el uso de inhaladores que no dañen el medio ambiente, al tiempo que se satisfacen las necesidades de los enfermos que, en todo el mundo, dependen de sus productos. La presente estrategia permite cumplir con esa doble obligación y garantizar la eliminación satisfactoria de CFC en todos los Estados miembros de la Comunidad Europea.

#### CAPÍTULO 4

##### NECESIDADES DE LOS ENFERMOS

4.1. La prevalencia del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está aumentando en todo el mundo. En Europa hay al menos 25 millones de personas que padecen asma. La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado en los últimos 20 años, principalmente en los niños, en los que la prevalencia se acerca al 15 % en Europa occidental. El asma tiene un altísimo coste sanitario y económico y es probablemente la causante de 16 000 decesos anuales en Europa. La incidencia de la EPOC está relacionada con el tabaquismo y afecta a 20-30 millones de adultos en Europa. Si bien su incidencia es relativamente estable en los hombres, está aumentando en las mujeres debido al incremento del tabaquismo en las mujeres europeas. Se estima que la EPOC es responsable del 5 % del total de las muertes ocurridas en Europa.

4.2. Es probable que en la próxima década sigan aumentando en la CE la prevalencia y el número de casos diagnosticados de asma y de EPOC. Además de ello, es muy posible que aumente la prescripción de tratamientos administrados por inhalación para ambas afecciones en diversos Estados miembros cuando se apliquen en mayor medida las directrices terapéuticas internacionales. De ahí que el IPAC haya previsto que la utilización de inhaladores dosificadores en la Comunidad Europea puede aumentar en un 5 % anual de aquí a 2010. Esa estimación tiene presente el mayor uso de inhaladores de polvo

seco y de otros tipos nuevos de inhaladores distintos de los dosificadores, así como el posible aumento de la aplicación de tratamientos nuevos por vía oral a determinados enfermos.

4.3. La opinión internacional (OMS/GINA) coincide en que la vía terapéutica de elección para esas enfermedades es la inhalatoria, pues el producto administrado llega de forma rápida y eficaz a las vías aéreas y el riesgo de reacciones adversas es mínimo. El tratamiento requiere una administración regular, a menudo de más de un medicamento, y suele administrarse mediante inhaladores dosificadores (ID) o inhaladores de polvo seco o, con menor frecuencia, mediante nebulizadores.

#### **Categorías de medicamentos empleados para tratar el asma y las EPOC**

4.4. En la actualidad se utilizan los siguientes tipos de medicamentos para tratar el asma y las EPOC:

Categoría A: Broncodilatadores agonistas beta de acción corta como el salbutamol, la terbutalina y el fenoterol

Categoría B: Esteroides inhalatorios como la beclometasona, la budesonida y la fluticasona

Categoría C: Antiinflamatorios no esteroideos como el cromoglicato y el nedocromilo

Categoría D: Broncodilatadores anticolinérgicos como el ipratropio y el oxitropio

Categoría E: Broncodilatadores agonistas beta de acción prolongada como el salmeterol y el formoterol

Categoría F: Combinaciones de productos con dos o más principios activos.

4.5. Cabe destacar que las categorías A y B combinadas corresponden aproximadamente al 80 % de los inhaladores dosificadores con CFC que se utilizan en Europa en la actualidad. En las categorías A y B hay varios principios activos diferentes y son varias las marcas que comercializan los productos más prescritos, si bien en el caso de las demás categorías en ocasiones sólo hay una o dos marcas o productos que han de ser sustituidos por otros sin CFC.

#### **Inhaladores dosificadores**

4.6. En la mayor parte de Europa el tratamiento por inhalación se administra fundamentalmente mediante inhaladores dosificadores, que constituyen aproximadamente el 80 % de los inhaladores prescritos. El 20 % restante corresponde a los inhaladores de polvo seco y, en una proporción mucho menor, a los nebulizadores. Sin embargo, en algunos países, principalmente en Escandinavia y los Países Bajos, la utilización de inhaladores de polvo seco está mucho más extendida (hasta el 85 %). Los inhaladores dosificadores constituyen un medio de tratamiento de las enfermedades respiratorias poco costoso, fiable y eficaz. En la actualidad se emplean

unos 500 millones anuales de dichos inhaladores en todo el mundo y sobre todo en los países industrializados. De esos 500 millones unos 200 se fabrican en Europa, lo que en 1997 supuso la utilización de unas 6 635 toneladas de CFC.

4.7. Los inhaladores dosificadores con CFC resultan inocuos y eficaces desde hace cuarenta años. Están diseñados para liberar partículas de medicamentos de tamaño adecuado que llegan hasta las vías aéreas pulmonares. Desde el punto de vista técnico, ha resultado muy difícil lograr partículas de ese tamaño en inhaladores dosificadores sin CFC fiables, inocuos y eficaces.

#### **Sustitutos de los inhaladores dosificadores**

4.8. *Inhaladores de polvo seco*: si bien en el mercado europeo de los medicamentos administrados por vía inhalatoria siempre han predominado los inhaladores dosificadores, casi todos los principios activos se presentan también en inhaladores de polvo seco. La prohibición inminente de los CFC en los años ochenta fomentó considerablemente la innovación en la tecnología de los inhaladores de polvo seco y, en particular, el paso de los sistemas de dosis única a los de dosis múltiples. Al igual que los inhaladores dosificadores, esa nueva generación de inhaladores permite administrar hasta 200 dosis. El uso de inhaladores de polvo seco de dosis múltiples ya está muy extendido (por ejemplo, Turbuhaler, Easyhaler y Accuhaler) y pueden considerarse equivalentes a los dosificadores en muchos aspectos.

4.9. Gracias a esos progresos, ha aumentado la utilización de inhaladores de polvo seco, pero como el recurso a los tratamientos por vía inhalatoria se ha incrementado aún más, dicho aumento no se ha acompañado de una disminución en la venta de inhaladores dosificadores. La penetración de los inhaladores de polvo seco en el mercado depende de su aceptación por los profesionales sanitarios y los enfermos, así como de su coste. En algunos países, sobre todo en los escandinavos, donde los gobiernos han tomado medidas para facilitar la transición de los ID a los inhaladores de polvo seco, estos últimos predominan en el mercado. En otros países los inhaladores de polvo seco suelen ser bastante más costosos que los inhaladores dosificadores genéricos. En esos países, el cambio drástico a favor del uso de los de polvo seco supondría un aumento del coste de los medicamentos administrados por inhalación. Es probable que en los próximos años se introduzcan nuevos inhaladores de polvo seco más económicos, lo cual ampliará el surtido para los enfermos. Si bien los inhaladores de polvo seco no son adecuados para todos los enfermos (por ejemplo, los niños muy pequeños pueden tener dificultades para usarlos), podrían constituir un sustituto cada vez más apropiado y aceptado de los inhaladores dosificadores, sobre todo en los enfermos nuevos. En cualquier caso, la extensa gama de inhaladores de polvo seco disponibles proporciona un margen de seguridad durante la transición hacia el uso de inhaladores dosificadores sin CFC y amplía las posibilidades de tratamiento ofrecidas a los enfermos.

4.10. Ya hay inhaladores de polvo seco disponibles con medicamentos de las categorías siguientes:

Tipo A: Salbutamol (Diskhaler<sup>R</sup>, Diskus<sup>R</sup>, Rotahaler<sup>R</sup>, Easyhaler<sup>R</sup>); terbutalina (Turbuhaler<sup>R</sup>)

Tipo B: Beclometasona (Rotahaler, Diskhaler, Easyhaler); budesonida (Turbuhaler); fluticasona (Diskhaler)

Tipo C: Cromoglicato (Spinhaler)

Tipo D: Ipratropio (Aerohaler)

Tipo E: Salmeterol (Diskhaler, Diskus); formoterol (Turbuhaler, Aerolizer).

Ello hace pensar que, si hubiera una mayor aceptación por parte de los médicos y los enfermos y una capacidad de producción suficiente, podría producirse un aumento del número de enfermos que emplearan inhaladores de polvo seco en lugar de inhaladores dosificadores, lo cual contribuiría a reducir las cantidades de CFC que se utilizan actualmente para tratar el asma y las EPOC.

4.11. *Nebulizadores* — Estos dispositivos producen aerosoles por agitación de soluciones, Representan del 1 al 2 % del mercado y suelen reservarse para los enfermos con necesidades particulares como los niños de muy corta edad y los enfermos que presentan afecciones severas y necesitan dosis mucho mayores de principio activo. Por el momento, constituyen un tratamiento inhalatorio costoso, si bien gracias a dispositivos nuevos podrían convertirse en el futuro en una opción más viable.

4.12. *Tratamientos nuevos por vía oral* — En Europa se está llevando a cabo una evaluación reglamentaria de un comprimido nuevo (modificador del leucotrieno) para tratar el asma. Si bien es cierto que este tipo de tratamiento oral puede ser interesante para determinados enfermos asmáticos, parece muy improbable que se convierta en un sustituto importante de los actuales tratamientos inhalatorios preventivos. Lo más probable es que el pilar del tratamiento del asma y las EPOC siga siendo el administrado por vía inhalatoria.

#### Inhaladores dosificadores reformulados sin CFC

4.13. Gracias a la intensificación de los trabajos de investigación y desarrollo realizados por las empresas farmacéuticas, se ha progresado considerablemente en el diseño de inhaladores dosificadores sin CFC. En marzo de 1995 se concedió a la empresa 3M del Reino Unido la primera autorización de comercialización europea para «Airomir», un producto a base de salbutamol reformulado, que utiliza el HFC-134a como propulsor. En septiembre de 1997 el uso del producto ya estaba autorizado en más de 40 países. Glaxo Wellcome ha lanzado recientemente versiones sin CFC de «Ventolin» (salbutamol) en la mayoría de los Estados miembros de la Comunidad Europea, así como el primer esteroide reformulado en inhalador, «Flixotide» (fluticasona), en algunos Estados miembros. Asimismo, otras empresas han presen-

tado solicitudes de comercialización de inhaladores sin CFC y a partir de 1998 se concederán probablemente más autorizaciones. En efecto, cabe esperar que en ese año ya estén disponibles en varios países, entre los que se encuentran algunos Estados miembros, dos inhaladores dosificadores de salbutamol sin CFC.

4.14. En enero de 1997, el IPAC (Consortio internacional de aerosoles farmacéuticos) predijo que en Europa se reformularían y comercializarían entre 36 y 42 «entidades» (presentaciones distintas de marcas diferentes) de inhaladores dosificadores con HFC de aquí al 2000. Está prevista la comercialización en la CE de al menos dos inhaladores dosificadores de salbutamol sin CFC de aquí a finales de 1998. Dado que se estima que los inhaladores dosificadores de salbutamol corresponden a la mitad del total de los inhaladores dosificadores utilizados, es posible que en 1999 se reduzca considerablemente el consumo de CFC. Todo dependerá de las disposiciones que se adopten sobre la reglamentación y los precios, de la buena aceptación de los productos nuevos por parte de los enfermos y los médicos y de la supresión en su momento de los inhaladores con CFC. Además de ello, en algunos Estados miembros probablemente se comercializarán dos o más inhaladores a base de esteroides, sin CFC, en 1998. Los trabajos de reformulación de los demás medicamentos administrados por inhalación, realizados con el fin de emplear el HFC-134a y el HFC-227 como propulsores, están muy avanzados. Asimismo, se están evaluando técnicas alternativas como los nebulizadores portátiles.

#### Experiencia adquirida hasta la fecha

4.15. Casi dos años después de la introducción en la Comunidad Europea del primer inhalador dosificador a base de salbutamol y sin CFC, el producto sólo ha alcanzado una cuota de mercado del 1,5 %. Esta lenta penetración puede deberse, entre otros factores, a que el producto no supone ninguna ventaja adicional para los enfermos, al desinterés de los médicos por los problemas medioambientales, a que sigue siendo fácil adquirir productos con CFC y a que esos inhaladores sin CFC son más costosos que los productos sin marca a base de salbutamol con CFC. En Alemania, la experiencia adquirida con otro producto a base de salbutamol y sin CFC resulta más alentadora. Tres meses después del lanzamiento, el producto ya gozaba de una aceptación considerable, si bien para mantener el aumento de las ventas, el fabricante tiene previsto retirar la versión con CFC. No obstante, es poco probable que sólo con la actuación voluntaria de los fabricantes y los programas de educación se consiga una sustitución importante de los productos con CFC, si no se establecen claramente y se aplican debidamente unas medidas para la transición. Todo ello debe acompañarse de un mensaje preciso a los médicos y demás profesionales sanitarios para hacerles saber que la transición no tiene carácter facultativo. Cuando exista un sustituto adecuado sin CFC, deberá prescribirse en lugar de un producto con CFC, a menos que ello pudiera comprometer el tratamiento del enfermo.

### Aspectos que han de considerarse al establecer una estrategia de transición

4.16. A continuación figuran algunos de los factores que se han tenido presentes al elaborar la estrategia europea de transición. Antes de eliminar los CFC en la fabricación de inhaladores dosificadores deberá:

- disponerse de un número suficiente de sustitutos eficaces desde el punto de vista clínico y técnica y económicamente viables (incluidos los inhaladores de polvo seco) para garantizar la continuidad de suministro de medicamentos;
- llevarse a cabo la vigilancia de los productos reformulados durante un plazo suficiente tras su comercialización;
- disponerse de una variedad de sustitutos suficientemente amplia para responder a las necesidades de los distintos subgrupos de enfermos.

## CAPÍTULO 5

### CONSECUCCIÓN DE SUSTITUTOS DE LOS INHALADORES DOSIFICADORES CON CFC

#### Formas actuales de tratamiento inhalatorio: inhaladores dosificadores, inhaladores de polvo seco y nebulizadores

5.1. Las tres formas principales de tratamiento inhalatorio de las enfermedades respiratorias son los inhaladores dosificadores, los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores. Cada forma presenta ventajas e inconvenientes. Se está estudiando la manera de eliminar los inconvenientes, por ejemplo mejorado la administración de polvo en los inhaladores de ese tipo para facilitar su uso en niños de corta edad y ancianos. Sin embargo, no todos los enfermos pueden utilizar nebulizadores o inhaladores de polvo seco en lugar de inhaladores dosificadores. Por ello es fundamental lograr inhaladores dosificadores sin CFC que presenten las mismas ventajas para los enfermos que los actuales con dichas sustancias y que no agoten la capa de ozono.

#### Consecución de inhaladores dosificadores sin CFC

5.2. La industria farmacéutica ha invertido considerablemente en la investigación y consecución de inhaladores dosificadores sin CFC. Ha habido más de 70 programas en los que han intervenido 1 400 científicos y 90 laboratorios de 10 países de todo el mundo para reformular inhaladores dosificadores con otros propulsores. Hasta la fecha, la industria farmacéutica internacional ha invertido en esa labor más de mil millones de ecus.

5.3. La primera etapa de la investigación consistió en hallar propulsores que pudieran sustituir a los CFC. Las características principales que ha de presentar un propulsor para poder emplearse en inhaladores dosificadores son las siguientes:

- gas licuable, muy poco tóxico, no inflamable y químicamente estable;
- olor y sabor aceptables para los enfermos;
- disolvente apropiado y densidad adecuada.

Además de ello, es preciso que el propulsor esté disponible en el mercado en cantidades suficientes, que pueda purificarse suficientemente para darle un uso farmacéutico y que vaya a seguir estando disponible en cantidades que permitan satisfacer las necesidades de los enfermos. Ha resultado extremadamente difícil hallar tan solo un producto que presentase dichas características.

5.4. Tras una investigación exhaustiva <sup>(1)</sup>, se llegó a la conclusión de que los únicos sustitutos satisfactorios de los CFC en los inhaladores dosificadores eran el HFC 134a y el HFC 227. No son inflamables, su inhalación resulta inocua para los seres humanos y presentan una presión de vapor y una densidad adecuadas para su uso en inhaladores dosificadores. El potencial de agotamiento del ozono de los HFC es nulo, si bien tanto el 134a como el 227 son gases de efecto invernadero y figuran entre los gases cuyas emisiones deben reducirse con arreglo al Protocolo de Kyoto sobre el cambio climático. Sin embargo, el potencial de calentamiento global (PCG) de ambos HFC es inferior al de CFC que sustituyen. Por ejemplo, el PCG del HCF-134a, el propulsor alternativo que se utiliza con mayor frecuencia, es de 1 300, mientras que el del CFC 12 es de 8 500. Cabe señalar, a título de referencia, que el PCG del CO<sub>2</sub> es 1. Así pues, la sustitución de los CFC por HFC como propulsores en los inhaladores dosificadores ayudará a disminuir en el futuro el agotamiento del ozono y las emisiones de gases de efecto invernadero, pero no por ello debe interrumpirse la investigación de productos que tengan menos repercusiones para el medio ambiente.

5.5. Una vez indentificados como posibles sustitutos de los CFC debido a sus características químicas, los HFC se sometieron a una investigación exhaustiva y a numerosos ensayos. En enero de 1989 la industria farmacéutica creó su propio consorcio (que más tarde de denominó IPAC) e inició los ensayos toxicológicos de

<sup>(1)</sup> Se han realizado estudios para saber si los CFC podrían sustituirse en los inhaladores dosificadores por otros productos que no fueran los HFC. Se han analizado unos 15 000 productos a la luz de los criterios anteriormente mencionados, pero ninguno de ellos, con excepción de los HFC, parece un sustituto prometedor de los CFC.

los propulsores destinados a usos farmacéuticos. Los programas de ensayo se ajustaban a los requisitos reglamentarios internacionales, incluidos los de Estados Unidos, la CE y Japón. A finales de 1995 los ensayos estaban prácticamente acabados y permitieron concluir que el uso de HFC-134a y HFC-227 en los inhaladores dosificadores es inocuo. El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF) de la Comunidad Europea consideró que ambos propulsores eran sustitutos válidos de los CFC (el HFC-134a en julio de 1994 y el HFC-227 en septiembre de 1995), a reserva de los resultados de estudios complementarios de inocuidad de los medicamentos correspondientes.

5.6. Una vez que se determinó que los HFC eran los mejores sustitutos de los CFC y se demostró que no tenían efectos tóxicos, la segunda etapa para la industria farmacéutica consistía en reformular los dosificadores inhaladores con esos propulsores. En la Comunidad Europea, la Comisión Europea publicó unas directrices para la sustitución de los CFC en los medicamentos<sup>(1)</sup> en las que se determinaban los aspectos de la eficacia, inocuidad y calidad del producto que las empresas farmacéuticas han de tomar en consideración a la hora de presentar solicitudes de comercialización de productos que contengan propulsores de sustitución. Se elaboró, asimismo, una directriz para la vigilancia posterior a la comercialización (CEF/180/95).

5.7. La reformulación ha de hacerse en varias etapas para ajustarse a las directrices reglamentarias y lograr sustitutos comparables desde todos los puntos de vista a los productos existentes. En primer lugar, se llevan a cabo una investigación y unos ensayos intensivos para hallar y realizar formulaciones nuevas de sustancias antiasmáticas activas con los nuevos propulsores HFC. Las formulaciones han de cumplir unos criterios estrictos de calidad, por ejemplo, repetir la dosis exacta durante toda la vida del inhalador dosificador y mantener una distribución homogénea del tamaño de las partículas en el spray. A continuación, han de adaptarse los elementos del envase primario (recipientes metálicos, válvulas, elastómeros y accionadores) para que sean compatibles con la fórmula y el propulsor nuevos. Se realizan estudios toxicológicos con la fórmula final (que puede contener nuevos ingredientes inactivos) antes o paralelamente a los ensayos de estabilidad del nuevo inhalador dosificador. Estos últimos se llevan a cabo para cerciorarse de que la calidad se mantiene hasta la fecha de caducidad del producto nuevo. Por último, se efectúan estudios clínicos con el producto durante un periodo de tratamiento que puede llegar a un año con el fin de demostrar que es tan inocuo y eficaz como el producto con CFC.

(<sup>1</sup>) Directrices — Sustitución de clorofluorocarburos (CFC) en inhaladores dosificadores (III/5378/93 — final). Nota de acompañamiento CEF — Cuestiones relativas a la sustitución de los CFC en medicamentos (III/5462/93 — final rev. 1).

### **Dificultades que ha planteado la reformulación de los inhaladores dosificadores**

5.8. La reformulación de los inhaladores dosificadores con CFC planteó muchas más dificultades técnicas de las previstas inicialmente. Además de la compleja labor de hallar y ensayar propulsores alternativos, la industria farmacéutica hubo de hacer frente a otros muchos problemas. Por ejemplo, los surfactantes empleados habitualmente en los inhaladores dosificadores con CFC no suelen ser compatibles con los HFC. Así pues, hubo que encontrar otros surfactantes, lubricantes y disolventes asociados. Los HFC atacan algunos elastómeros empleados en las válvulas, que dejan de ser suficientemente fiables, de manera que fue preciso hallar otros. En algunos casos, hubo que modificar el diseño de los accionadores y el proceso de fabricación para poder emplear los HFC más volátiles como propulsores, lo que en ocasiones supuso construir instalaciones de fabricación nuevas y buscar otros fabricantes de componentes.

5.9. La fase de evaluación reglamentaria no puede iniciarse hasta que no se hayan realizado debidamente la reformulación y los ensayos clínicos. Consiste en evaluar la inocuidad y eficacia farmacéuticas de los datos facilitados por las empresas a la luz de las directrices mencionadas anteriormente. Si el inhalador dosificador ha sido alterado de forma fundamental al cambiar el propulsor y modificar la formulación y el proceso de fabricación, las autoridades de reglamentación competentes han de expedir otra autorización de comercialización. Si las modificaciones no han sido fundamentales, puede aplicarse un procedimiento nacional de modificación. Se están tomando medidas para que los inhaladores dosificadores sin CFC puedan autorizarse lo antes posible en todos los Estados miembros de la Comunidad Europea (véase el capítulo 6). Las autoridades de reglamentación deben revisar, asimismo, la fijación de los precios y reembolsos de dichos inhaladores, ya que las diferencias de precio pueden repercutir considerablemente en la aceptación del producto por parte de los enfermos y los médicos.

### **Establecimiento del orden de prioridades en la reformulación**

5.10. Si bien la decisión de reformular un inhalador dosificador concreto corresponde a la empresa farmacéutica que lo fabrica, las prioridades son comunes a toda la industria del sector. Por lo general, cada empresa se centra en reformular los inhaladores dosificadores que más se prescriben y que contienen más CFC. Los inhaladores dosificadores que se utilizan con menor frecuencia pasan a segundo término, aunque puedan ser importantes para algunos subgrupos de enfermos.

5.11. Además de las consideraciones anteriores, la industria farmacéutica se ve limitada por la viabilidad técnica de la reformulación de los inhaladores dosificadores. Algunas moléculas y/o dosis pueden resultar más di-



fíciles de reformular que otras. En ocasiones es preciso realizar numerosos intentos de reformulación y ensayo antes de lograr un producto que cumpla todos los criterios de calidad. Así pues, la consecución de productos importantes que se consideran muy prioritarios puede requerir aún mucho tiempo.

#### **Estrategia/análisis de riesgo para los productos que no se reformulen**

5.12. Algunos productos no pueden reformularse por motivos económicos, mientras que en otros casos son las dificultades técnicas las que acaban por impedir la reformulación. Cabe subrayar que, conforme a la Decisión VIII/10 de las Partes en el Protocolo de Montreal, las empresas que soliciten la concesión de exenciones para realizar usos esenciales de CFC en inhaladores dosificadores deben demostrar que están llevando a cabo, con la debida diligencia, actividades de investigación y desarrollo para hallar soluciones alternativas o que están colaborando en tales actividades con otras empresas. Por consiguiente, las empresas fabricantes de inhaladores dosificadores que no tomen parte activa en el desarrollo y comercialización de productos sin CFC no podrán seguir utilizando dichas sustancias. Cuando se haya llevado a cabo la mayor parte de la transición hacia el uso de inhaladores dosificadores sin CFC, la Comisión y los Estados miembros deberán valorar si algunos inhaladores dosificadores con CFC siguen siendo esenciales, por ejemplo, si no hay otra forma de tratar a determinados enfermos. Cuando no se consideren esenciales, médicos y enfermos tendrán que empezar a utilizar otro tratamiento en un plazo razonable. Si se consideran esenciales, será preciso hallar un sistema para que puedan seguir suministrándose de forma provisional. Cabe señalar que la dependencia de los CFC no puede persistir a largo plazo, ya que tanto el propulsor como los productos desaparecerán progresivamente del mercado.

#### **Denominación, envasado e identificación de los sustitutos**

5.13. La Decisión VIII/10 (3) de las Partes en el Protocolo de Montreal establece que los productos con CFC deben distinguirse de los que no contienen CFC en el etiquetado y en la estrategia de comercialización, con el fin de garantizar una transición fluida y un máximo de transparencia. La distinción debe hacerse cambiando la denominación comercial o añadiendo un logotipo o marbete al envase actual para mostrar claramente que el producto no contiene CFC. Debería adjuntarse a los productos sin CFC un prospecto en el que se explique el cambio de propulsor y los motivos de la sustitución. Dicha diferenciación es fundamental para la farmacovigi-

lancia, de manera que todo efecto adverso pueda atribuirse correctamente al tipo de producto de que se trate.

5.14. La Directiva 92/27/CEE establece el procedimiento normal de presentación del etiquetado propuesto para un medicamento a las autoridades de reglamentación competentes junto con la solicitud de autorización de comercialización. Las empresas farmacéuticas pueden decidir si conservan la denominación comercial actual añadiendo la indicación «Sin CFC» en el etiquetado o bien si atribuyen una denominación comercial completamente distinta a los inhaladores dosificadores sin CFC. Gracias a estas medidas, los ID sin CFC quedarán debidamente diferenciados de los que contienen CFC. Resultaría útil asimismo que el nombre y las características del propulsor figuraran en el recipiente.

#### **Estimación de la disponibilidad futura de sustitutos**

5.15. Es difícil prever con exactitud las fechas en las que las versiones sin CFC de determinados productos estarán disponibles en el mercado comunitario. A principios de 1996, el IPAC previó que de aquí al 2000 se introducirían en el mercado europeo entre 36 y 42 inhaladores dosificadores con HFC. Sin embargo, dicha estimación se ha revisado a la baja debido a las dificultades técnicas de reformulación a las que se han enfrentado algunas empresas y a retrasos imprevistos en la concesión de las autorizaciones de comercialización. Con el fin de obtener información más actualizada, la Comisión ha solicitado recientemente a los fabricantes comunitarios de inhaladores dosificadores sus previsiones en cuanto a la fecha en que solicitarán la autorización de comercialización de las versiones sin CFC de sus inhaladores dosificadores actuales. Los resultados indican que probablemente de aquí al año 2000 se haya solicitado la autorización de comercialización de unas 30 versiones de inhaladores dosificadores sin CFC. Esta cifra no incluye las versiones con distintas dosis o concentraciones del mismo principio activo.

A continuación se resumen las previsiones de las empresas en cuanto a la solicitud de la autorización de comercialización en la Comunidad Europea de determinados principios activos. El cuadro no recoge toda la información por motivos de confidencialidad comercial.

Principio activo	Primera fecha citada	Última fecha citada	Periodo en el que el producto debería dejar de considerarse destinado a usos esenciales (*)
Salbutamol	1994	2001	1998-1999
Terbutalina	2000	2004	2001-2002
Fenoterol	1998	2002	1999-2000
Beclometasona	1996	2002	1999-2000
Budesonida	2000	2002	2001-2002
Ácido cromoglicólico	1998	1999	1999-2000
ipatropio	1999	2000	2000-2001

(\*) Periodo en el cual el uso de CFC para un producto determinado dejará de considerarse esencial en algunos a todos los Estados miembros conforme a las disposiciones de la presente estrategia y si la autorización de comercialización de los sustitutos sin CFC no se retrasa indebidamente.

5.16. La consulta puso de manifiesto que algunas empresas están esperando a que el producto con CFC deje de considerarse un uso esencial para solicitar las autorizaciones. Así por ejemplo, es probable que el salbutamol esté disponible en toda la Comunidad en versiones sin CFC de aquí al 2000. En esa fecha el uso de CFC en la producción de salbutamol ya no cumplirá los criterios para considerarlo esencial y ya no se autorizará. Esa situación puede plantear problemas a algunas empresas que tienen previsto solicitar la autorización de comercialización de sus productos sin CFC en 2001.

5.17. Cabe destacar que incluso con consultas de este tipo, no puede preverse con exactitud el ritmo al que los sustitutos aparecerán en el mercado ni, por tanto, el ritmo al que irá disminuyendo la demanda de CFC. Ello dependerá en gran medida de la celeridad y eficiencia con que los Estados miembros autoricen la comercialización de los sustitutos. A la hora de decidir qué cantidades de CFC se autorizan, se considerará ante todo que los enfermos sigan pudiendo disponer de los medicamentos que necesitan.

## CAPÍTULO 6

### AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS NUEVOS Y VIGILANCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

6.1. En la reunión que celebraron en Costa Rica en noviembre de 1996, las Partes en el Protocolo de Montreal acordaron solicitar a las autoridades nacionales que aceleraran el examen de las solicitudes de comercialización, autorización y fijación de precios de los medicamentos sin CFC para tratar al asma y las EPOC, siempre y cuando ello no pusiera en peligro la salud ni la seguridad de los enfermos (Decisión VIII/11). Una parte importante de la presente estrategia consiste en definir claramente la forma en que ha de aplicarse dicha decisión en la Comunidad Europea. La estrategia establece, en particular, los trámites de autorización de la comercialización que permitirán introducir lo antes posible en el mercado los inhaladores dosificadores sin CFC. El ac-

ceso de los enfermos a los productos sin CFC en la CE no debería verse retrasado por trámites lentos y repetitivos para obtener la autorización de comercialización y la fijación de precios en cada Estado miembro de la Comunidad por separado.

### Cooperación entre Estados miembros

6.2. Habida cuenta de la gran cantidad de productos sin CFC que pueden presentarse a las autoridades competentes en un plazo relativamente corto, resultaría beneficioso que los Estados miembros colaboraran y compartieran la carga de trabajo que representa el estudio de los expedientes. Los procedimientos de evaluación de los sustitutos de los actuales productos con CFC y de autorización de productos nuevos sin dichas sustancias deberían incluir al menos los aspectos siguientes:

- presentación de las solicitudes de las empresas simultáneamente en toda la Comunidad;
- colaboración de las autoridades competentes para compartir el trabajo y los resultados de la evaluación;
- concesión de la autorización de los productos sin CFC sin retraso y, en la medida de lo posible, simultáneamente en todos los Estados miembros.

Además de ello, los Estados miembros deberían velar por que sus procedimientos de autorización de precios y de reembolso no retrasen inútilmente la introducción en el mercado europeo de los inhaladores dosificadores sin CFC. En la Decisión VIII/11 de las Partes en el Protocolo de Montreal se solicita a las autoridades nacionales que revisen las condiciones que rigen la administración y el reembolso de los inhaladores dosificadores por el sector público de manera que las políticas de compra no sean desventajosas para los sustitutos sin CFC. Los fabricantes de dichos productos pueden contribuir a ello atribuyéndoles precios similares a los de los productos con CFC que han de sustituir.

6.3. Si bien es importante que los productos sin CFC se comercialicen rápidamente, ello no debe menoscabar la seguridad de los enfermos. El primer objetivo de los procedimientos de evaluación y autorización es garantizar que los productos presentados cumplen todos los criterios de calidad, inocuidad y eficacia.

6.4. Son varias las formas de obtener la autorización de comercialización de un inhalador dosificador en la Comunidad Europea. El cuadro 1 recoge más información.

— Presentación del expediente al Comité conforme al artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo: es la mejor forma para acceder a todo el mercado comunitario. La Comisión considera que la sustitución rápida y segura de los CFC en los inhaladores dosificadores es un asunto de interés comunitario. Así pues, si los demás procedimientos no resultan satisfactorios, la Comisión se reserva el derecho de recurrir al mecanismo contemplado en el artículo 12 para acelerar la evaluación de las autorizaciones de comercialización de los inhaladores dosificadores reformulados sin CFC;

— Procedimiento centralizado establecido en el Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo: presentación de la solicitud a la AEEM (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos), evaluación científica y dictamen del CEF (Comité de Especialidades Farmacéuticas) y decisión de la Comisión por la que se autoriza la comercialización en todo el mercado comunitario. Los inhaladores dosificadores sin CFC que contengan principios activos nuevos sólo pueden evaluarse con arreglo a este procedimiento si cumplen los criterios mencionados en las partes A o B del Anexo de dicho Reglamento;

— Procedimiento de reconocimiento mutuo: presentación de solicitudes en todos los Estados miembros que necesiten introducir inhaladores dosificadores sin CFC en su mercado. Un Estado miembro realiza la evaluación científica y autoriza la comercialización en su territorio. Los demás Estados miembros reconocen esa decisión y conceden una autorización nacional de comercialización;

— Mecanismo de cooperación ad hoc acordado entre la comisión y los Estados miembros: permite la concesión rápida de varias autorizaciones nacionales de comercialización gracias al intercambio de información y la división del trabajo entre los Estados miembros.

6.5. Desde el 1 de enero de 1998 el procedimiento de reconocimiento mutuo es aplicable a las nuevas solici-

des relativas al mismo medicamento que se presentan en varios Estados miembros. En el caso de las solicitudes «aisladas» (es decir, las que se presenten con arreglo al apartado 8 o al inciso ii) de la letra a) del apartado 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE modificada), dicho procedimiento es obligatorio. Aún cuando una empresa no solicite el reconocimiento mutuo, los Estados miembros han de reconocer las decisiones de otros Estados miembros sobre un mismo medicamento si se presenta la misma solicitud en todos los Estados miembros en cuestión.

6.6. Si se recurre al mecanismo de cooperación ad hoc, pueden presentarse dos situaciones:

- a) si la empresa desea utilizar otra denominación comercial o comercializar un segundo producto sin CFC, debe presentarse una solicitud abreviada (inciso i) de la letra a) del apartado 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE),
- b) si la empresa desea mantener la misma denominación comercial y añadir la indicación «Sin CFC», la solicitud debe presentarse como variante nacional.

Es preciso señalar que, si la reformulación modifica el contenido liberado en cada aplicación, la posología la cantidad de principio activo o la biodisponibilidad, la solicitud no puede presentarse como una variante, sino que ha de ser una solicitud abreviada (Anexo II del Reglamento (CE) n° 541/95 de la Comisión relativo a las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización.

6.7. Tanto si se trata de una solicitud abreviada (a) como de una variante nacional (b), los procedimientos aplicables son muy similares.

#### **El solicitante:**

- a) proporciona una lista de los Estados miembros en los que se haya presentado o vaya a presentarse simultáneamente la misma solicitud abreviada o variante y, en este último caso, las fechas de presentación previstas. Las empresas deben facilitar la información simultáneamente a todos los Estados miembros en los que vaya a solicitarse la autorización de comercialización;
- b) se compromete a proporcionar exactamente la misma información a todos los Estados miembros;
- c) facilita ejemplares del envasado actual y del propuesto para que pueda evaluarse la información necesaria sobre la sustitución y para probar que se proporcionará

a los usuarios una información suficientemente detallada;

- d) presenta un proyecto de resumen de las características del producto sin CFC acorde con el del producto con CFC al que sustituirá, con todos los datos pertinentes relativos a la sustitución para proporcionar una información completa a los profesionales sanitarios.

#### Los Estados miembros:

- a) un Estado miembro prepara un informe de evaluación de la solicitud abreviada o la variante;
- b) una vez finalizada la evaluación, el Estado miembro remite el informe a los demás Estados miembros que figuran en la lista adjunta al expediente de solicitud;
- c) sobre la base de su propia evaluación o del informe remitido por otros, los Estados miembros concederán la autorización o la modificación y expedirán la autorización de comercialización en un plazo de 180 días. Para aligerar los trámites, se recurrirá a todas las formas de contacto habituales entre los Estados miembros (conversaciones telefónicas, solicitud de información complementaria sobre el informe de evaluación, respuesta a las solicitudes, etc.).
- d) comunican a los demás Estados miembros la fecha en que se ha aprobado la modificación de los términos de la autorización de comercialización;
- e) establecen el calendario para la sustitución del producto con CFC por el producto sin CFC. El proceso de sustitución no debe durar más de doce meses, plazo que permite un periodo adecuado de vigilancia posterior a la comercialización del producto sin CFC;
- f) informan a la Comisión y la AEEM de las autorizaciones concedidas, principio activo por principio activo, y de la evolución del proceso de sustitución de los productos con CFC por los que no contienen dichas sustancias.

#### La Comisión Europea

Tanto en el caso de solicitudes abreviadas como de variantes nacionales y con el fin de centralizar los datos de toda la Comunidad, la Comisión invita a la AEEM a que actualice la lista de solicitudes recibidas y autorizaciones concedidas para cada principio activo en cada Estado miembro y la informe del ritmo al que se sustituyen los productos con CFC por productos sin CFC en cada Estado miembro.

#### Farmacovigilancia y estudios de inocuidad

6.8. La Directiva 75/319/CEE proporciona el marco jurídico de la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en la Comunidad. El volumen 9 relativo a las Normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea recoge directrices detalladas para la farmacovigilancia.

#### Problemas de seguridad relacionados con los productos nuevos

6.9. Después de su comercialización, los productos pueden administrarse a grupos de enfermos que difieren en varios aspectos de los enfermos representados en los ensayos clínicos realizados antes de expedir o modificar una autorización de comercialización. La forma en que los medicamentos se prescriben y se utilizan también difiere de las condiciones de los ensayos clínicos. Estos ensayos realizados para demostrar la eficacia de los productos nuevos de cara a la obtención de la autorización suelen ser demasiado restringidos para poder detectar efectos secundarios poco frecuentes. De ahí la importancia de llevar a cabo una farmacovigilancia exhaustiva para confirmar la inocuidad de los productos nuevos sin CFC.

6.10. Los problemas de seguridad que pueden surgir tras la introducción de productos sin CFC incluyen el broncoespasmo paradójico y efectos secundarios poco frecuentes debidos a los nuevos excipientes. Las formulaciones nuevas pueden alterar el depósito en los pulmones y, por tanto, su biodisponibilidad. Por ese motivo, la frecuencia de aparición de marcadas reacciones sistemáticas adversas a los productos reformulados puede ser muy distinta de la que se produce con los equivalentes con CFC. Además de ello, la sustitución de productos con CFC por productos sin CFC podría traducirse por un deterioro a corto plazo del control de la enfermedad en algunos enfermos. El uso prolongado de inhaladores sin CFC sólo se producirá después de su comercialización y es entonces cuando deberá determinarse su eficacia.

6.11. Será preciso llevar a cabo una farmacovigilancia intensiva en la que colaboren estrechamente las autoridades de reglamentación y los titulares de autorizaciones de comercialización.

#### Plazo para la eliminación de los productos con CFC

6.12. Los productos que contienen CFC deberían eliminarse con celeridad para limitar el periodo durante el

cual coexistirán en el mercado los productos sin CFC y los equivalentes con CFC. Es preciso disponer de tiempo suficiente para la recogida de datos. Se ha acordado que, en principio, el producto con CFC podrá seguir comercializándose durante un máximo de doce meses desde la introducción del sustituto. Durante ese tiempo, los titulares de autorizaciones de comercialización y los farmacéuticos reducirán las existencias del producto con CFC a medida que la demanda del sustituto sin CFC aumente. Deberá detectarse y evaluarse con celeridad cualquier problema de seguridad relacionado con los productos sin CFC y se tomarán medidas para resolverlo antes de que el producto equivalente con CFC se haya retirado definitivamente del mercado. En caso de que la inocuidad de un producto sin CFC suscite preocupación importante, el titular de la autorización de su comercialización deberá haber dispuesto lo necesario para poder suministrar a los enfermos un producto equivalente con CFC.

#### **Notificación de los efectos secundarios**

6.13. La Directiva 75/319/CEE establece las disposiciones relativas a la notificación de los efectos secundarios de los medicamentos por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización. Dichas disposiciones siguen siendo aplicables a los productos sin CFC.

#### **Estudios posteriores a la autorización**

6.14. Se ha elaborado una directriz para la vigilancia posterior a la comercialización de los nuevos inhaladores sin CFC <sup>(1)</sup> en la que se alienta a los titulares de autorizaciones de comercialización a que realicen amplios estudios de inocuidad de los productos sin CFC. Los estudios recogerán, por lo general, una comparación de los inhaladores con y sin CFC mediante un ensayo clínico aleatorio o la observación de una cohorte. Deberían considerarse asimismo los estudios con una administración única. Los ensayos deberán programarse de forma que no haya duda de que los enfermos seguidos son representativos de toda la población de enfermos, incluidos los niños y los ancianos. El estudio puede incluir una evaluación de la sustitución progresiva del producto inicial con CFC por el producto sin CFC.

<sup>(1)</sup> CEE/180/95.

6.15. Todos los estudios de inocuidad deberían incluir la vigilancia de los efectos secundarios y de los parámetros hematológicos y bioquímicos junto con evaluaciones específicas referidas a la sustancia activa para detectar los efectos locales y sistémicos que no se registran o no se manifiestan necesariamente como efectos adversos (por ejemplo, inhibición suprarrenal tras la inhalación de corticosteroides).

6.16. Los titulares de autorizaciones de comercialización presentarán propuestas a la autoridad de reglamentación para vigilar la introducción de los productos sin CFC en el mercado con el fin de detectar efectos secundarios infrecuentes e inesperados. Debería considerarse la posibilidad de cotejar los expedientes de registro, pues permitiría seguir los productos sin CFC comparándolos con datos anteriores relativos a los productos que utilizan CFC como propulsores. Sería útil realizar una observación detenida de los enfermos y una valoración específica de la aparición de tos, sibilancias y broncospasmos tras la primera administración del producto, y prestar especial atención al tiempo que tardan en producirse los posibles efectos. Sería conveniente efectuar una anamnesis específica y valorar la aparición de broncospasmos paradójicos en los estudios de administración única y después de la primera dosis de cada categoría de producto en los estudios cruzados.

#### **Contactos con las autoridades de reglamentación**

6.17. Se aconseja a las empresas que tienen previsto realizar un estudio de inocuidad posterior a la autorización que consulten a las autoridades de reglamentación sobre el protocolo de ensayo cuando vayan a solicitar una autorización de comercialización (AC) o una modificación. Se prestará especial atención a los problemas de inocuidad que merezcan investigarse. En su caso, deberán tomarse en consideración las normativas o directrices nacionales.

6.18. Se remitirá a las autoridades competentes un informe final del estudio en el mes siguiente a la conclusión de éste. Si bien lo idóneo sería presentar un informe completo, en principio se aceptará un informe preliminar en ese plazo seguido de otro completo en el plazo de tres meses desde el término del estudio. Los resultados del estudio se presentarán para publicación.

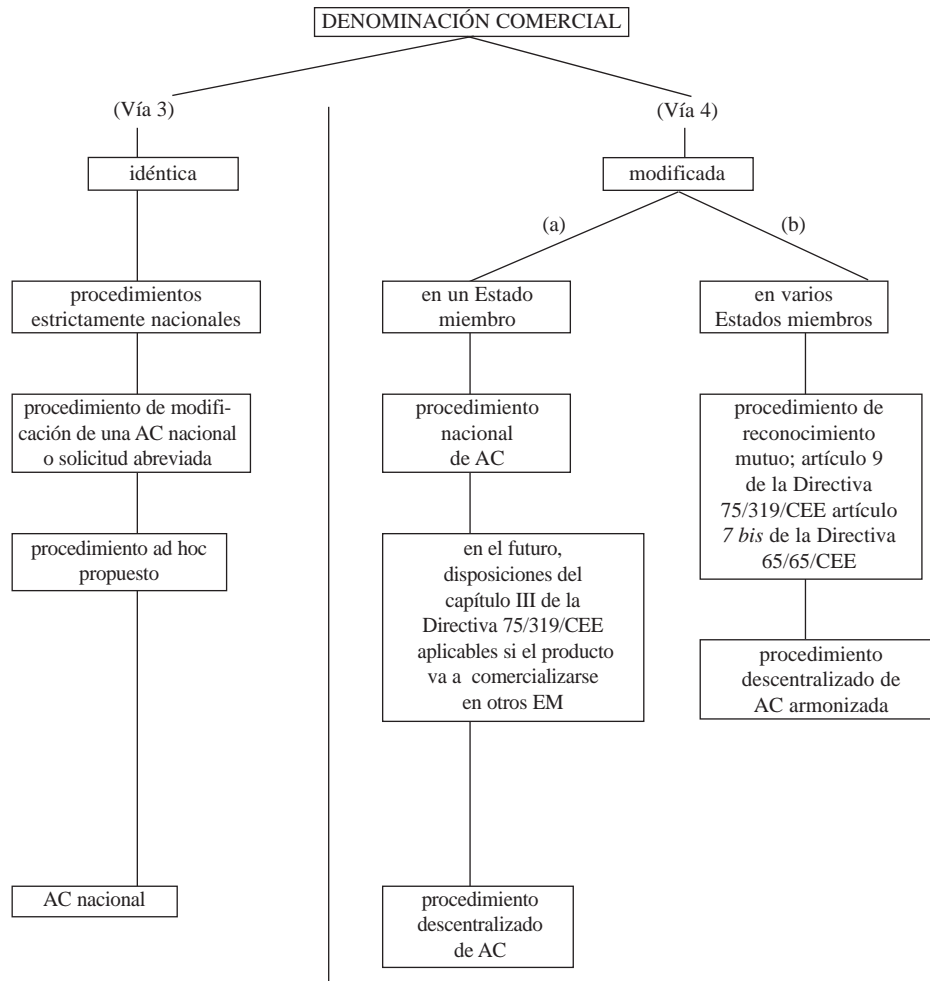
Figura 1

## VÍAS DE OBTENCIÓN DE AC

Vía 1: procedimiento establecido en el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE

Vía 2: procedimiento centralizado establecido en el Reglamento (CEE) n° 2309/93

Vía 3 o vía 4 según si se modifica o no la denominación comercial



En la práctica, los procedimientos de autorización según las vías 4a y 4b se basan en los expedientes iniciales (solicitudes pseudoabreviadas) con dos condiciones: a) todos los expedientes iniciales deben ser idénticos y estar actualizados; b) el expediente inicial debe completarse, en su caso, con información complementaria, en particular la mencionada en las partes II y/o III y/o IV (principalmente en relación con la biodisponibilidad) (Directiva 75/318/CEE).

## CAPÍTULO 7

## ELIMINACIÓN PROGRESIVA DE LOS CFC

## Enfoques posibles de la eliminación de los CFC

7.1. La exención realizada para el uso esencial de CFC en los inhaladores dosificadores no puede durar indefinidamente. A medida que vaya disponiéndose de otros propulsores y otros métodos de tratamiento del asma y las EPOC, los CFC se irán retirando del mercado. Si se considera el ritmo previsto para el desarrollo y la autorización de productos de sustitución, cabe esperar que en el año 2000 muchos de los inhaladores dosificadores empleados en la Comunidad Europea no contendrán CFC.

7.2. Es fundamental que durante ese periodo de transición los enfermos sigan teniendo acceso a los medicamentos que necesiten. Asimismo, es preciso velar por que la producción y utilización de inhaladores dosificadores con CFC disminuya a un ritmo compatible con la aparición de sustitutos. Para conciliar esos dos imperativos es indispensable seguir una estrategia clara, que establezca las condiciones y los procedimientos para decidir si un nuevo inhalador dosificador sin CFC constituye una alternativa o sustituto técnica y económicamente viable de uno o varios de los productos actuales que contienen CFC. La estrategia también recoge el mecanismo y el calendario previstos para retirar los CFC de los procesos de fabricación una vez que se disponga de alternativas satisfactorias y proporciona orientaciones en cuanto a la forma de gestionar las existencias de CFC y de inhaladores que los contienen.

7.3. En su informe de abril de 1997, el Comité de opciones técnicas de los aerosoles, esterilizantes, tetracloruro de carbono y usos varios de las sustancias reguladas creado en virtud del Protocolo de Montreal incluye información útil sobre las estrategias de eliminación de los CFC. En opinión de dicho Comité, deberían considerarse los aspectos siguientes en la elaboración de una estrategia de eliminación de los CFC:

- número suficiente de soluciones alternativas técnica y económicamente viables para garantizar el suministro continuo de medicamentos;
- elección de una o varias formulaciones de sustancias terapéuticas disponibles;
- medidas suficientes de vigilancia posterior a la comercialización de los productos reformulados;
- surtido de productos de sustitución suficientemente amplio para satisfacer las necesidades de todos los subgrupos de enfermos;
- tiempo y recursos suficientes destinados a la educación de los profesionales sanitarios y de los enfermos;

- compromiso de los fabricantes de productos con CFC para investigar formulaciones nuevas;
- respeto de las condiciones económicas y del marco jurídico que regulan la autorización, registro, fijación del precio de los medicamentos, etc.;

7.4. Además de estos principios generales, el informe del Comité de opciones técnicas recoge cuatro enfoques posibles para elaborar una estrategia de eliminación de los CFC de los inhaladores dosificadores:

- 1) *Eliminación por marca*: según este enfoque, las empresas que produzcan un medicamento nuevo o reformulen un producto para sustituir a otro de sus productos con CFC deberían comercializar el producto nuevo y retirar el antiguo en un plazo determinado, que fuera compatible con la capacidad de producción y distribución de la empresa y permitiera un periodo de vigilancia posterior a la comercialización de duración razonable.
- 2) *Eliminación por principio activo*: conforme a este enfoque, en cuanto se comercializase un inhalador dosificador sin CFC con un principio activo determinado (por ejemplo salbutamol) y se dispusiera de datos satisfactorios de la farmacovigilancia, se retirarían los CFC de todos los inhaladores dosificadores que contuvieran dicho principio activo y, transcurrido un plazo determinado, se retirarían las licencias de venta del producto con CFC.
- 3) *Eliminación por categoría*: este enfoque preconiza la clasificación de los productos actuales con CFC en categorías con arreglo al tipo de enfermedad tratada y a la acción del principio activo. Las categorías serían las siguientes:

Categoría A: Broncodilatadores agonistas beta de acción corta (ej. salbutamol)

Categoría B: Esteroides inhalatorios (ej. beclometasona)

Categoría C: Antiinflamatorios no esteroideos (ej. cromoglicato)

Categoría D: Broncodilatadores anticolinérgicos (ej. ipratropio)

Categoría E: Broncodilatadores agonistas beta de acción prolongada (ej. salmeterol)

Categoría F: Combinaciones

Cuando se dispusiera de una cantidad suficiente de sustitutos sin CFC de una categoría determinada, se retirarían progresivamente todos los productos con CFC que subsistieran en dicha categoría. El establecimiento de la cantidad «suficiente» de productos sin CFC variaría de una categoría a otra, con arreglo a la importancia y el grado de utilización de los productos correspondientes.

4) *Eliminación conforme a un calendario y unos objetivos:* se trataría de establecer objetivos para eliminar progresivamente los CFC en un plazo determinado compatible con la fecha prevista en que los productos o tratamientos de sustitución sin CFC estarían disponibles. El calendario podría revisarse periódicamente y modificarse a la luz de los avances reales logrados en el desarrollo y la aplicación de las alternativas. Una variante de este enfoque consistiría en prever un cierto porcentaje de reducción anual de CFC disponibles (por ejemplo, reducción del 20 % anual para alcanzar el nivel cero en cinco años) y dejar que fabricantes, médicos y enfermos hallen la forma de ajustarse a ello.

7.5. Según las circunstancias, un enfoque es más adecuado que otro. Para decidir qué estrategia resulta más apropiada en la Comunidad Europea, es conveniente tomar en consideración los criterios que ha de cumplir necesariamente para ser válida. Se trata, en particular, de lo siguiente:

- permitir eliminar los CFC tan pronto como sea posible a la par que razonable;
- permitir que los enfermos puedan seguir disponiendo de los medicamentos que necesitan;
- ser clara, equitativa, coherente y transparente;
- ser entendida y respaldada por médicos y enfermos;
- definir orientaciones claras para que pueda planificarse con confianza;
- tener presente la situación particular de cada Estado miembro.

7.6. Para que los enfermos puedan seguir disponiendo de los medicamentos que necesitan y, si es preciso, de una variedad de tratamientos adaptados, deberá velarse por que los CFC no se retiren hasta que se disponga de soluciones alternativas adecuadas. En este contexto, «disponibilidad» significa capacidad suficiente de fabricación y de distribución y pruebas de que la solución alternativa es eficaz y no produce efectos secundarios graves. La estrategia de eliminación conforme a un calendario y unos objetivos no se ajusta a esos criterios. Una reducción general de los CFC, por ejemplo del 50 % en 1999, sería algo arbitraria y no permitiría satisfacer las necesidades de los enfermos que utilizasen productos con CFC que todavía no hubieran podido sustituirse. Por tanto, es más seguro optar por una estrategia de eliminación de los CFC que responda a la disponibilidad real de productos de sustitución, en lugar de una que se base en estimaciones de la fecha en que los productos podrían estar disponibles.

7.7. Resulta también difícil defender una estrategia según la cual los CFC deberían permanecer disponibles hasta que cada producto en el que se utilizan actualmente haya sido reformulado. De ese modo se prolongaría indefinidamente el proceso de eliminación gradual, pues cabe la posibilidad de que algunos de los productos que ahora contienen CFC no se reformulen nunca y que la reformulación de otros requiera muchos años antes de que pueda emplearse un producto satisfactorio. De acuerdo con la exención para usos esenciales contemplada en el Protocolo, los CFC han de eliminarse cuando haya una solución alternativa o un sustituto técnica y económicamente viable y aceptable desde el punto de vista medioambiental y sanitario. Esto no significa que el sustituto tenga que ser idéntico, bien por la denominación comercial bien por el principio activo, al producto con CFC que sustituya. Por ejemplo, algunos enfermos que ahora utilizan una marca determinada de estimulantes beta podrían darse cuenta de que pueden emplear un producto de sustitución fabricado por otra empresa. Otros enfermos que emplean un esteroide inhalatorio como la beclometasona podrían comprobar que pueden sustituirlo sin dificultad por otro principio activo con propiedades similares, fabricado por la misma empresa o por otra. Algunos enfermos que utilizan en la actualidad un inhalador dosificador con CFC podrían sustituirlo por uno de dosis múltiples de polvo seco, existente o nuevo.

#### **Eliminación progresiva de los inhaladores dosificadores con CFC existentes en la Comunidad Europea**

7.8. Una estrategia que se fundase únicamente en sustituir los productos con CFC por marca o por principio activo congelaría sin motivo particular los esquemas actuales de producción y consumo de especialidades farmacéuticas al tiempo que reduciría parcialmente la flexibilidad existente entre marcas y tipos de productos, flexibilidad que constituye un elemento esencial para una transición lograda hacia un mercado sin inhaladores con CFC. No se reformularán todos los productos actuales con CFC, por lo que algunos pacientes deberán cambiar de producto o marca. Así pues, la presente estrategia propone una eliminación progresiva de CFC categoría por categoría en la medida de lo posible, que tiene en cuenta las posibilidades limitadas de sustitución en algunas categorías de principios activos, la necesidad de que los enfermos puedan seguir disponiendo de los medicamentos necesarios y la situación particular de cada Estado miembro.

7.9. Tal como se ha señalado anteriormente, los medicamentos para tratar el asma y las EPOC se clasifican en 6 categorías:

A: Broncodilatadores agonistas beta de acción corta como el salbutamol, la terbutalina y el fenoterol



- B: Esteroides inhalatorios como la beclometasona, la budesonida y la fluticasona
- C: Antiinflamatorios no esteroideos como el cromoglicato y el nedocromilo
- D: Broncodilatadores anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio y el bromuro de oxitropio
- E: Broncodilatadores agonistas beta de acción prolongada como el salmeterol y el formoterol
- F: Combinaciones de productos.

Aproximadamente el [80 %] de los inhaladores con CFC que se utilizan en la Comunidad Europea pertenecen a las categorías A y B. En la actualidad son muchas las marcas que se comercializan con sustancias de esas dos categorías, mientras que de las demás categorías sólo hay una o dos marcas. Los principios activos utilizados en los productos de una misma categoría presentan una gran similitud farmacológica y tienen las mismas indicaciones terapéuticas, de manera que, si se toman en consideración la dosis y el modo de acción, la mayoría de los enfermos deberían poder emplear otro producto de la misma categoría en lugar de su medicamento habitual. Existe además de los inhaladores dosificadores una gama completa de inhaladores de polvo seco con sustancias de todas las categorías A a E. Tal vez este tipo de inhaladores no constituya por el momento la alternativa preferida por numerosos médicos y enfermos, si bien podría suponer un sustituto eficaz e inofensivo para el medio ambiente para un volumen importante de enfermos si se tomaran las medidas nacionales adecuadas para fomentar su uso. Por ese motivo, según la presente estrategia, pueden eliminarse los CFC de la fabricación de inhaladores dosificadores en la Comunidad Europea sin necesidad de esperar a que se reformulen todos y cada uno de los inhaladores dosificadores que ahora contienen CFC.

7.10. Las empresas farmacéuticas que han conseguido inhaladores dosificadores sin CFC habrán de contribuir activamente a la transición mediante programas de educación de médicos y enfermos. Las empresas que hayan comercializado un producto de sustitución, que posean una capacidad de producción y distribución adecuada del mismo y dispongan de datos farmacovigilancia satisfactorios tendrán que retirar su producto con CFC a más tardar 12 meses después de la comercialización del producto nuevo.

#### **Alternativas técnica y económicamente viables**

7.11. Conforme al Protocolo de Montreal, las exenciones para usos esenciales solo se conceden cuando, por motivos técnicos y económicos, no puede disponerse de alternativas o productos de sustitución aceptables desde el punto de vista medioambiental y sanitario. Esta parte de la estrategia indica cómo determinar el momento en que se dispone de alternativas técnica y económicamente

satisfactorias y se dan las condiciones para suspender las exenciones para usos esenciales.

7.12. Antes de que los CFC puedan eliminarse definitivamente, algunos de los principios activos que se consideran necesarios para la salud de los enfermos habrán de estar disponibles en forma de productos sin CFC. Otros medicamentos con CFC no se consideran necesarios para la salud de los enfermos y algunos tal vez no se reformulen nunca. El salbutamol representa más del 90 % del mercado europeo de inhaladores dosificadores de estimulantes beta de acción corta y aproximadamente el 50 % de todo el mercado de inhaladores dosificadores. La beclometasona representa más del 90 % del mercado europeo de inhaladores dosificadores de esteroides y alrededor del 25 % de todo el mercado de inhaladores dosificadores, mientras que en algunos Estados miembros la budesonida es el esteroide inhalatorio más vendido. Para este tipo de principios activos es indispensable cerciorarse de que hay un número suficiente de soluciones alternativas que satisfagan las necesidades de los enfermos antes de retirar los CFC.

7.13. Sin embargo, la «Epinefrina» y la «Fenilefrina» ya no se consideran esenciales. Por consiguiente, la Comisión ya no autorizará la producción y utilización de CFC para su fabricación después del 1 de enero de 1999.

#### **Criterios para determinar el momento en que se dispone de un número suficiente de soluciones alternativas**

7.14. Son de dos tipos: los que permitirán determinar cuándo la utilización de CFC dejará de considerarse esencial para productos concretos y los que permitirán determinar cuándo dicha utilización dejará de considerarse esencial para toda una categoría. Los dos sistemas se aplicarán de forma paralela.

#### *Productos especiales*

7.15. La utilización de CFC para fabricar inhaladores de salbutamol ya no se considerará esencial cuando se disponga de dos inhaladores dosificadores con dicha sustancia y sin CFC, en una gama de dosificaciones apropiada y fabricados por dos empresas distintas.

7.16. La utilización de CFC para fabricar inhaladores de beclometasona ya no se considerará esencial cuando se disponga de dos inhaladores dosificadores con dicha sustancia y sin CFC, en una gama de dosificaciones apropiada y fabricados por dos empresas distintas.

7.17. La utilización de CFC para fabricar inhaladores con cualquier otro principio activo ya no se considerará esencial cuando se disponga de un inhalador dosificador con dicho principio y sin CFC.

#### *Categorías de productos*

#### **Categoría A — Broncodilatadores agonistas beta de acción corta**

7.18. La utilización de CFC para fabricar inhaladores con sustancias de esta categoría ya no se considerará esencial cuando se disponga de dos productos con salbutamol y sin CFC y de otro producto sin CFC y con un principio activo considerado necesario conforme a la presente estrategia, en una gama de dosificaciones apropiada.

#### **Categoría B — Esteroides inhalatorios**

7.19. La utilización de CFC para fabricar inhaladores con sustancias de esta categoría ya no se considerará esencial cuando se disponga de dos productos con beclometasona y sin CFC y de otros dos productos sin CFC y con otros principios activos considerados necesarios con-

forme a la presente estrategia, en una gama de dosificaciones apropiada.

#### **Categorías C, D y E**

7.20. La utilización de CFC para fabricar inhaladores con sustancias de estas categorías ya no se considerará esencial cuando se disponga de un producto sin CFC y con un principio o principios activos considerados necesarios conforme a la presente estrategia para la categoría correspondiente, en una gama de dosificaciones apropiada.

#### **Categoría F — Combinaciones de sustancias**

7.21. La utilización de CFC para fabricar inhaladores con sustancias de esta categoría ya no se considerará esencial cuando se disponga de inhaladores dosificadores sin CFC para sustituir a cada uno de los principios activos de la combinación o cuando se retire la atribución de uso esencial a la categoría o producto correspondiente. Los inhaladores dosificadores sin CFC que contengan una combinación de principios activos no se considerarán sustitutos de uno de sus componentes a la hora de determinar si existe o no una cantidad «suficiente» de soluciones alternativas técnica y económicamente viables.

CUADRO A

Categoría A Broncodilatadores agonistas beta de acción corta		
Productos	Número de productos de sustitución	Número de fabricantes
Salbutamol (*)	2 productos con salbutamol y sin CFC	2 fabricantes distintos
Terbutalina (*) Fenoterol (*) Orciprenalina Reproterol Carbuterol Hexoprenalina Pirbuterol Clenbuterol Bitolterol Procaterol	La utilización de CFC para fabricar cualquiera de los productos de la categoría A dejará de considerarse esencial cuando haya dos sustitutos con salbutamol producidos por dos fabricantes distintos además de otro producto considerado necesario conforme a la presente estrategia. Por tanto, estos productos se sustituirán al menos por tres inhaladores sin CFC (dos con salbutamol + otro)	
Categoría B Esteroides inhalatorios		
Productos	Número de productos de sustitución	Número de fabricantes
Beclometasona (*)	2 productos con beclometasona y sin CFC	2 fabricantes distintos
Dexametasona Flunisolida Fluticasona (*) Budesonida (*) Triamcinolona	La utilización de CFC para fabricar cualquiera de los productos de la categoría B dejará de considerarse esencial cuando haya dos sustitutos con beclometasona producidos por dos fabricantes distintos además de otros dos productos con principios activos diferentes considerados necesarios conforme a la presente estrategia. Por tanto, estos productos se sustituirán al menos por cuatro productos sin CFC (dos con beclometasona + otros dos)	

Categoría C Antiinflamatorios no esteroideos	
<p>Acido cromoglicico (*) Nedocromilo (*)</p> <p>Cabe señalar que ambos productos se consideran necesarios en algunos Estados miembros.</p>	<p>La utilización de CFC para fabricar los dos productos de la categoría C dejará de considerarse esencial cuando haya un producto sin CFC para sustituir a uno de los dos productos actuales con CFC. Por tanto, esos dos productos con CFC se sustituirán al menos por un producto sin CFC, salvo que los dos productos se consideren necesarios.</p>
Categoría D Broncodilatadores anticolinérgicos	
<p>Bromuro de ipratropio Bromuro de oxitropio</p>	<p>La utilización de CFC para fabricar los dos productos de la categoría D dejará de considerarse esencial cuando haya un producto sin CFC para sustituir a uno de los dos productos actuales con CFC.</p>
Categoría E Broncodilatadores agonistas beta de acción prolongada	
<p>Salmeterol (*) Formoterol (*)</p> <p>Cabe señalar que ambos productos se consideran necesarios en algunos Estados miembros.</p>	<p>La utilización de CFC para fabricar los dos productos de la categoría E dejará de considerarse esencial cuando haya un producto sin CFC para sustituir a uno de los dos productos actuales con CFC. Por tanto, los dos productos con CFC de la categoría E se sustituirán al menos por un producto sin CFC, salvo que los dos productos se consideren necesarios.</p>
Categoría F Combinaciones	
	<p>Las combinaciones se tratarán caso por caso. La utilización de CFC para fabricar combinaciones de productos dejará de considerarse esencial cuando haya productos sin CFC para sustituir a cada uno de los componentes de la combinación.</p>

(\*) Producto considerado necesario conforme a la presente estrategia en uno o varios Estados miembros.

7.22. La Comisión Europea aplicará los criterios mencionados en los apartados 7.15 a 7.21 y en el Cuadro A para determinar si la utilización de CFC para un inhalador dosificador dado sigue siendo esencial o no. Sin embargo, con el fin de tener presente la situación de cada Estado miembro, cabe la posibilidad de que la utilización de CFC para fabricar un producto concreto en un Estado miembro determinado siga estando autorizada incluso después de que se cumplan los criterios para la transición, por ejemplo en el caso de que la autoridad competente de dicho Estado miembro confirme a la Comisión que el producto sigue siendo necesario pese a haber sustitutos. Cabe señalar, no obstante, que las excepciones de ese tipo tendrían carácter provisional y no habrían de retrasar la transición en los demás países de la Comunidad. Es importante subrayar que los CFC sólo pueden seguir empleándose con el acuerdo de las Partes en el Protocolo de Montreal.

7.23. Para poder considerar que existe una cantidad suficiente de alternativas técnica y económicamente via-

bles para que puedan eliminarse los CFC, deben darse las condiciones siguientes:

- capacidad de producción y distribución de inhaladores dosificadores sin CFC suficiente para satisfacer las necesidades de los enfermos tratados con el producto o la categoría de productos de que se trate;
- gama de dosis y concentraciones adecuada para tratar subgrupos especiales de enfermos (ancianos, niños de corta edad, etc.);
- eficacia de los productos y tratamientos alternativos comparable de forma general a los productos con CFC que sustituyen. Algunos enfermos pueden mostrar una preferencia personal por los inhaladores dosificadores con CFC, si bien ello debería poder resolverse mediante campañas de educación y no debería justificar el mantenimiento de excepciones con arreglo al Protocolo de Montreal;

- vigilancia suficiente tras la comercialización de los productos reformulados y ausencia de problemas de seguridad.

La Comisión solicitará la opinión de las autoridades competentes de los Estados miembros y otros especialistas para determinar en qué momento se reúnen todas estas condiciones y se han eliminado los CFC de algunos productos o categorías de productos.

#### **Cómo se retirarán los CFC cuando se disponga de soluciones alternativas**

7.24. En la actualidad, los fabricantes de inhaladores dosificadores para el tratamiento del asma y las EPOC obtienen los CFC una vez que ha sido aprobada su solicitud para destinarlos a usos esenciales. Dicha aprobación se lleva a cabo en dos fases: en primer lugar, la Comisión Europea solicita a las Partes en el Protocolo de Montreal la autorización de una cantidad global de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores en la Comunidad Europea en un año determinado. Las Partes en el Protocolo de Montreal estudian la solicitud y autorizan una cierta cantidad, por lo general con dos años de anticipación. En su octava reunión, celebrada en Costa Rica en 1996, las Partes autorizaron una cantidad total de 5 610 toneladas para la fabricación de inhaladores dosificadores en la Comunidad en 1998. En su novena reunión, celebrada en Montreal en 1997, las Partes autorizaron una cantidad total de 5 000 toneladas para la fabricación de inhaladores dosificadores en la Comunidad en 1999. Esas cantidades están previstas para la fabricación de inhaladores dosificadores destinados al mercado europeo y a la exportación.

7.25. En segundo lugar, cada fabricante solicita a la Comisión europea una autorización para adquirir una cantidad determinada de CFC y utilizarla en la fabricación de inhaladores dosificadores. La Comisión recibe cada otoño las solicitudes para el año siguiente, las estudia y, previa consulta de un comité de gestión integrado por representantes de todos los Estados miembros, decide qué cantidad exacta se asigna a cada fabricante para el año siguiente. La decisión se notifica directamente a las empresas interesadas y se publica en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*. La cantidad total autorizada por la Comisión en esta segunda fase no puede ser superior a la cantidad total autorizada en la primera fase por las Partes en el Protocolo para el año de que se trate.

7.26. Gracias a este procedimiento en dos fases, la Comunidad dispone de una cierta flexibilidad para velar por que los CFC se eliminen progresivamente y de

acuerdo con la existencia de productos de sustitución sin CFC en todas las categorías recogidas en el Cuadro A. Las previsiones de los fabricantes de inhaladores dosificadores relativas a las fechas probables de solicitud, autorización y registro de tales productos permiten hacer una estimación de la demanda de CFC durante algunos años. Dichas previsiones pueden servir de base para la solicitud que la Comunidad presenta a las Partes en el Protocolo de Montreal con dos años de antelación. Este es el enfoque denominado «objetivos y calendarios» que preconizan los fabricantes de inhaladores dosificadores para la transición.

7.27. De acuerdo con esas cantidades globales y en colaboración con el comité de gestión de los Estados miembros y las empresas afectadas, la Comisión puede utilizar la decisión anual relativa a las cantidades de CFC para ajustar las cantidades que realmente se asignan a cada empresa. Por ejemplo, en caso de que los productos de sustitución se autoricen antes de lo previsto o si los fabricantes disponen de importantes reservas de CFC, la Comisión podría reducir de forma acorde las cantidades autorizadas. Si, por el contrario, los productos de sustitución no están disponibles en el plazo previsto, cabría una distribución flexible de las cantidades de CFC disponibles entre fabricantes y productos concretos para no interrumpir el suministro de medicamentos indispensables. Si la transición en la Comunidad se demorara por algún motivo, la Comisión podría incluso hacer una oferta modificada a las Partes en el Protocolo un año antes solicitando cantidades adicionales de CFC, si bien se haría únicamente en circunstancias excepcionales.

7.28. Por lo que respecta al calendario probable de eliminación de los CFC con arreglo a la disponibilidad de soluciones alternativas, la definición del término «disponibilidad» es fundamental. Un producto nuevo no puede considerarse «disponible» el día de su comercialización. Es preciso esperar algún tiempo hasta que médicos y enfermos tengan conocimiento de su existencia, lo prueben y recaben información sobre su eficacia y aceptabilidad. Dicha información formará parte de la farmacovigilancia, que constituye un elemento esencial de la transición. Hasta que no se disponga de datos adecuados de farmacovigilancia que pongan de manifiesto que el producto nuevo resulta eficaz y aceptable y no provoca efectos secundarios graves, no estará justificado retirar del mercado los productos con CFC.

7.29. La recogida de datos de farmacovigilancia debería durar 12 meses. Así pues, cuando se lance un producto de sustitución, la Comunidad podría reducir la cantidad de CFC solicitada a las Partes en el Protocolo. El año siguiente, cuando la Comisión tuviera que aprobar las cantidades de CFC, los datos de farmacovigilancia ya estarían disponibles y, si el producto hubiera resultado satisfactorio, no sería necesario autorizar la utiliza-

ción de CFC para fabricar el producto sustituido. A más tardar 12 meses después del lanzamiento del producto, la versión con CFC a la que sustituye dejaría de fabricarse para su uso en la Comunidad Europea.

### Reservas de CFC e inhaladores dosificadores con CFC

7.30. El recurso a la decisión relativa a los usos esenciales para eliminar los CFC en productos concretos o categorías de productos no garantizaría de por sí la retirada del mercado de todos los correspondientes productos con CFC a su debido tiempo. Las empresas podrían seguir empleando los CFC destinados a los inhaladores dosificadores para fabricar otros productos y los fabricantes no comunitarios podrían intentar importar inhaladores dosificadores con CFC para paliar las insuficiencias del mercado. Para solucionar este tipo de problemas será preciso vigilar detenidamente la producción y las existencias, controlar las importaciones y autorizar la producción de CFC exclusivamente para los productos que sigan cumpliendo los criterios de los usos esenciales.

7.31. Cuando se disponga de una cantidad suficiente de productos de sustitución técnica y económicamente viables para suprimir las exenciones relativas a los usos esenciales para un producto determinado con CFC o una categoría de productos, ya no podrá disponerse de CFC para fabricar dichos productos. Las empresas podrán seguir vendiendo las existencias de inhaladores dosificadores, pues no hay obligación de retirar la autorización de comercialización. No obstante, deberían reducir rápidamente las ventas de productos con CFC, pues así facilitarían la penetración de sus productos de sustitución sin CFC. Cabe proponer un plazo de 12 meses durante el cual el producto con CFC y su sustituto sin dichas sustancias coexistirían en el mercado, principalmente para facilitar la vigilancia posterior a la comercialización, pero, transcurrido ese plazo, el mantenimiento de los productos con CFC en el mercado sería innecesario y podría confundir a los médicos y los enfermos que participan en el proceso de transición. Las empresas deberían planificar la retirada de sus productos con CFC en el plazo propuesto y de acuerdo con sus programas de educación de médicos y enfermos.

### Inhaladores dosificadores nuevos

7.32. La presente estrategia no podrá llevarse a cabo con éxito si durante el periodo de transición se introducen en el mercado europeo nuevos inhaladores dosificadores con CFC, pues ello confundiría a los enfermos y los profesionales sanitarios y prolongaría innecesaria-

mente nuestra dependencia de los CFC. Por consiguiente, a partir del 1 de enero de 1998,

- las autoridades competentes no autorizarán la comercialización de ningún nuevo inhalador dosificador con CFC;
- la Comisión Europea no autorizará la asignación de cantidades de CFC para fabricar inhaladores dosificadores nuevos;
- las empresas dejarán de desarrollar y fomentar el uso de inhaladores dosificadores con CFC.

## CAPÍTULO 8

### SENSIBILIZACIÓN

8.1. En Europa ya ha comenzado la transición hacia el abandono del uso de inhaladores dosificadores con CFC y en el año 2003 debería llegar casi a su fin. Sin embargo, los inhaladores de polvo seco gozan de una aceptación aún limitada entre los profesionales sanitarios y los enfermos y es preciso que esta situación cambie. Dado que el número de productos de sustitución va en aumento, es fundamental poner en práctica una estrategia activa para informar y sensibilizar a los enfermos, lo cual exigirá un esfuerzo conjunto, dirigido y coordinado por los gobiernos nacionales con el apoyo y la participación de los profesionales sanitarios, los servicios sanitarios, las asociaciones de enfermos y los fabricantes de medicamentos antiasmáticos. Para lograr una transición armoniosa, deberá conseguirse una financiación adecuada para organizar campañas de sensibilización de profesionales sanitarios y enfermos.

### Transición y educación

8.2. Es poco probable que la transición hacia el uso de productos sin CFC pueda llevarse a cabo con fluidez si no se aplica una estrategia nacional o regional. Si bien las estrategias de los Estados miembros pueden diferir en detalles, cabe señalar algunos puntos comunes. Es preciso que los profesionales implicados colaboren a escala local o regional para estudiar la forma en que ha de realizarse la transición. Deben establecerse contactos desde una fase precoz con los representantes de los enfermos para proporcionarles la debida información, tanto verbal como por escrito. Este aspecto es fundamental para lograr la confianza de los enfermos en los productos nuevos. Además de ello, sería conveniente que los enfermos de una misma zona o región cambiasen de producto más o menos al mismo tiempo con el fin de limitar los problemas que plantea la prestación de servicios de atención primaria y secundaria y las dificultades que ocasionaría la coexistencia prolongada del producto nuevo y el antiguo.

8.3. La elección del medicamento corresponde siempre al médico y no al enfermo. Para los enfermos, este aspecto compete al médico y es motivo de consulta. El enfermo espera una justificación de la elección del medicamento prescrito, sobre todo si se cambia su medicamento habitual. Diversos estudios han mostrado que si el médico recomienda sustituir un inhalador con CFC por otro producto y se proporciona una información adecuada, la mayoría de los enfermos está satisfecha con el cambio y lo respeta.

8.4. La educación es un proceso continuo en el que colaboran médicos y enfermos intercambiando información y se brinda a los enfermos la posibilidad de expresar sus temores y preocupaciones. Si bien los médicos constituyen la primera fuente de información sobre los medicamentos para los enfermos, cuando desean informarse sobre el tratamiento del asma, éstos consultan también a otros profesionales relacionados con dicho tratamiento, en particular farmacéuticos y asociaciones de enfermos. Por ello es crucial que todos estos colectivos dispongan de los mismos datos y proporcionen consejos coherentes a los enfermos. Mediante una preparación adecuada y un refuerzo de los mensajes clave, cabe esperar que la mayoría de los enfermos pasen fácilmente de utilizar un inhalador con CFC a emplear un producto sin CFC.

#### Asociaciones de enfermos asmáticos

8.5. Existen asociaciones de enfermos asmáticos en la mayoría de los países europeos, si bien en muchos casos son pequeñas. Las grandes asociaciones de los Países Bajos, el Reino Unido, Italia y los países escandinavos gozan de una buena reputación como fuente importante de información para los enfermos. Las pequeñas asociaciones también pueden proporcionar información esencial a los enfermos. Algunas asociaciones ya han facilitado a los enfermos información escrita sobre la transición. La Federación Europea de Asociaciones de Enfermos de Asma y Alergia (EFA) participa en la campaña de información distribuyendo folletos y otra información escrita a sus miembros y a las organizaciones asociadas.

#### Actividades de sensibilización

8.6. Deberían llevarse a cabo las siguientes actividades de sensibilización:

##### i) autoridades públicas:

Los Ministerios de Salud deberían velar por que se proporcionase información a los profesionales sanitarios,

que incluyese prospectos con datos imparciales para los enfermos. Deberían determinarse fuentes apropiadas de financiación de la campaña de sensibilización. Los sistemas sanitarios nacionales y/o regímenes de seguro de enfermedad deberían establecer un plan de gestión del período durante el cual coexistirán en el mercado los productos nuevos y los antiguos con CFC, menos costosos.

##### ii) profesionales y asociaciones de enfermos:

8.7. Médicos, personal de enfermería y farmacéuticos deben saber que la transición no tiene carácter facultativo y que, de aquí a algunos años, todos los enfermos que ahora utilizan productos con CFC deberán sustituirlos por otros sin CFC. Deben estar preparados para ayudar a los enfermos a entender los motivos del cambio y a asistirlos durante el período de transición. Los enfermos tendrán que tener la seguridad de que:

- el inhalador nuevo es tan seguro y eficaz como el antiguo inhalador con CFC;
- el inhalador nuevo actúa de manera muy similar a los inhaladores con CFC;
- los CFC son nocivos para el medio ambiente, pero no para la salud cuando se inhalan en un inhalador dosificador;
- las diferencias de aspecto, dosificación, sabor y sensación al utilizar los nuevos productos no significan que estos medicamentos sean menos eficaces.

8.8. Debería lanzarse una campaña de sensibilización de los enfermos en colaboración con las asociaciones de enfermos. Son varios los métodos necesarios para preparar a los enfermos a la utilización de productos de sustitución. Probablemente será preciso brindar consejos de viva voz, junto con apoyo audiovisual y escrito, de alguna o todas las formas siguientes:

- Asociaciones de enfermos: las asociaciones de enfermos pueden establecer contacto directo con los enfermos por medio de líneas de asistencia telefónica, grupos de apoyo, oficinas regionales y reuniones periódicas. Estas asociaciones pueden contribuir a la elaboración de material escrito que resulte comprensible para los enfermos. Asimismo, los artículos de las publicaciones médicas informan a los profesionales de la necesidad de la transición y del calendario que ha de respetarse.
- Directrices terapéuticas: las directrices nacionales sobre el tratamiento del asma deberían hacer referencia a la eliminación de los CFC en los inhaladores dosificadores y a los productos reformulados. El Na-

tional Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de EE.UU y la OMS lanzaron la denominada Iniciativa mundial para el tratamiento del asma (GINA) para sensibilizar la opinión pública internacional sobre este tema en el marco de congresos organizados en toda Europa, así como en Internet.

- **Congresos médicos:** médicos, investigadores y especialistas del desarrollo farmacéutico presentarán, examinarán y evaluarán los progresos realizados y las últimas innovaciones en materia de tratamientos de sustitución. Se han programado numerosos congresos para los próximos años. En diciembre de 1998, en Barcelona, la Reunión mundial del asma examinará la eliminación de los CFC en sesión plenaria. Las distintas asociaciones de médicos generales y de neumólogos pueden constituir una plataforma para el debate y la evaluación de las últimas innovaciones en materia de tratamientos de sustitución, y fomentar una mejor comprensión del calendario y la gestión de la transición.
- **Material divulgativo:** se trata de material publicitario y divulgativo difundido en las publicaciones médicas y distribuido a los médicos por las empresas farmacéuticas. Es fundamental que los enfermos entiendan que el cambio es necesario por razones de protección del medio ambiente y no por cuestiones de inocuidad o de coste de los productos.
- **Grupos de apoyo:** proporcionan información, organizan seminarios y programas destinados al público en general y a grupos concretos a través de los centros de enseñanza, las asociaciones deportivas, etc. Por ejemplo, la Campaña Nacional sobre el Asma en el Reino Unido condujo a la elaboración de un folleto informativo para ayudar a preparar a los enfermos al cambio de inhalador.
- **Cobertura informativa:** los medios de comunicación nacionales y locales pueden desempeñar un papel muy importante en la sensibilización de los enfermos, en particular, incitándoles a comentar el cambio de tratamiento con los profesionales sanitarios. Como en todos los contactos a través de los medios de comunicación, conviene cerciorarse de que el mensaje transmitido es correcto y se comunica de manera positiva.

### iii) *industria farmacéutica:*

8.9. Los fabricantes de inhaladores dosificadores pueden contribuir a educar a los profesionales sanitarios haciendo publicidad e incluyendo material pedagógico en las publicaciones médicas, subvencionando congresos médicos y difundiendo copias de artículos e informes pertinentes. Asimismo, pueden publicar folletos informativos destinados a los enfermos y elaborar estrategias para informar a los profesionales y al público de los progresos realizados y los productos de sustitución logrados.

El folleto titulado «La transición hacia los inhaladores dosificadores sin CFC» elaborado por el Consorcio internacional de aerosoles farmacéuticos (IPAC) para los profesionales constituye un buen ejemplo de este tipo de iniciativas.

8.10. Esta actividad educativa debería contribuir a dar a conocer mejor tanto los inhaladores de polvo seco como los inhaladores dosificadores reformulados. Dado que los productos de sustitución son cada vez más numerosos, es fundamental aplicar una estrategia más activa respecto a los enfermos, con el fin de evitar la confusión.

### **Cómo y cuándo proceder**

8.11. Sería conveniente que la campaña de sensibilización se iniciara cuanto antes, pues cabe esperar la comercialización de numerosos productos nuevos en el transcurso del año 1998. De aquí a finales de año deberá disponerse de estrategias para garantizar el paso de la mayoría de los enfermos a productos de sustitución sin CFC. Cuando se inicie la campaña o poco después deberá disponerse de información general sobre la eliminación progresiva de los inhaladores con CFC y su sustitución por otras formas de tratamiento. Antes del lanzamiento de nuevos productos y durante el período de transición de los inhaladores dosificadores con CFC a los nuevos productos de sustitución, la industria farmacéutica deberá presentar información específica y aspectos relevantes de los inhaladores dosificadores reformulados. Deben hallarse fuentes de financiación de estas actividades, puesto que algunos de los participantes en la campaña de sensibilización podrían no disponer de medios suficientes para hacer frente al coste de su contribución.

### 8.12. **Bibliografía**

EFA: The Patient, Your Partner. Symp. EFA en ERS Congress, Niza, 4 de octubre de 1994. Resúmenes.

EFA: Information and Decision: Patients' Rights. Symp. EFA en EAACI Congress, Budapest, 4 de junio de 1996. Resúmenes.

M. R. Partridge: The transition in practice: health professionals and patients. BJCP suppl. 89, 1997:32-36.

M. R. Partridge: CFC-free inhalers: are we ready? Asthma Journal, junio de 1997, vol. 2: No 2: 48.

M. R. Partridge: Managing the change: issues for health-care professionals, physicians and patients. Eur. Resp. Rev. 1997:7:41. 40-41.

National Asthma Campaign (RU): NAC CFC Free Inhalers Survey 1997, comunicado de prensa, 7 de mayo de 1997.

J. Molema, E.M.A.L. Rameckers, T. Rolle: Empowerment of Patients: a Threat or a Help? *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1995; 50:5, 337-339.

E.M.A.L. Rameckers, What do Patients Want? *ECACI 1995 Proceedings*, Monduzzi Editore 1995.

## CAPÍTULO 9

### EXPORTACIÓN DE INHALADORES DOSIFICADORES PROCEDENTES DE LA CE

9.1. La mitad de los inhaladores dosificadores producidos en el mundo se fabrica en la CE y se exporta el 25 % de la producción comunitaria de los mismos. Se exportan alrededor de 10 millones de unidades cada año a los países en desarrollo. Además de ello, las instalaciones de fabricación de inhaladores dosificadores establecidas en los países en desarrollo y administradas por empresas multinacionales importan a menudo CFC de calidad farmacéutica de la CE. Es importante que el paso a los inhaladores dosificadores sin CFC en la CE no perturbe el suministro a los países en desarrollo de medicamentos esenciales contra el asma y las EPOC. En la Decisión VIII/10 de las Partes en el Protocolo de Montreal se solicita a las empresas que informen de las medidas adoptadas para garantizar la continuidad de suministro de medicamentos contra el asma y las EPOC (incluidos los inhaladores dosificadores con CFC) a los países en desarrollo. La Decisión IX/19 establece que al preparar la estrategia de transición, las Partes deberían tener en cuenta la disponibilidad y el precio de los tratamientos del asma y las EPOC en los países que importan actualmente inhaladores dosificadores con CFC.

#### Situación particular de los países en desarrollo en el marco del Protocolo

9.2. El Protocolo de Montreal establece una distinción entre países desarrollados y países en desarrollo por lo que se refiere a la eliminación progresiva de las sustancias que agotan la capa de ozono. Los CFC están prohibidos desde el 1 de enero de 1996 en los países desarrollados (1 de enero de 1995 en la CE) excepto para los usos esenciales, mientras que los países en desarrollo disponen de un «plazo de gracia» en virtud del cual pueden seguir produciendo y utilizando CFC hasta 2010 para cubrir sus necesidades nacionales básicas.

9.3. Actualmente, los países en desarrollo recurren a uno o varios de los tres métodos siguientes para abastecerse en inhaladores dosificadores:

- Importaciones procedentes de los países desarrollados y en particular de la CE;
- Producción en los países en desarrollo por empresas multinacionales;
- Producción en los países en desarrollo de productos genéricos de bajo coste por empresas locales independientes.

9.4. La demanda de inhaladores dosificadores en los países en desarrollo aumentará probablemente debido a la incidencia creciente del asma y las EPOC, la mejora del acceso a la asistencia sanitaria y la posibilidad ofrecida a un mayor número de enfermos de beneficiarse de un mejor diagnóstico y de tratamientos eficaces a un precio accesible. En los países en desarrollo, el acceso a los medicamentos se ve limitado por el coste de éstos, en particular en el caso de las enfermedades crónicas como el asma y las EPOC. Preservar el acceso a tratamientos accesibles del asma y las EPOC es prioritario para los países en desarrollo, y los fabricantes de inhaladores dosificadores de la CE tendrán inevitablemente que desempeñar un papel a este respecto.

#### Estrategias y objetivos para orientar los mercados de exportación hacia los productos de sustitución

9.5. Mientras que la CE lleva a cabo su propia transición para imponer los inhaladores dosificadores sin CFC en su mercado, es preciso interesarse por el problema de las exportaciones de inhaladores dosificadores a los países en desarrollo. Deberían adoptarse medidas para que dichos países también pudieran beneficiarse de los progresos realizados y de las campañas de educación realizadas en la CE para garantizar la transición. Se pedirá a las empresas que solicitan la aplicación de exenciones para usos esenciales de CFC destinados a la fabricación de inhaladores dosificadores para la exportación que comuniquen las medidas que están adoptando para facilitar la transición de sus clientes en los países en desarrollo.

9.6. Todos los fabricantes de inhaladores dosificadores deberían, en particular, esforzarse por obtener la autorización de sus inhaladores dosificadores sin CFC en los países en desarrollo y por comercializarlos cuanto antes en dichos países. No tiene mucho sentido empezar a tratar enfermos con inhaladores con CFC en los países donde la versión sin CFC del producto ya está disponible. Las empresas deberían también fomentar la sensibilización y aceptación de otras formas de tratamiento inhalatorio como los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores. En aplicación de la Decisión VIII/10 del Protocolo de Montreal, las empresas deben considerar la modernización de sus instalaciones de fabricación de inhaladores dosificadores situadas en los países en desarrollo, para poder producir inhaladores dosificadores sin CFC.

#### Estimación de las necesidades de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores destinados a la exportación hasta 2010

9.7. En la actualidad, las empresas solicitan cantidades de CFC para fabricar inhaladores dosificadores destinados a su mercado interior y a la exportación. La Decisión VIII/9 establece un sistema de contabilización de las solicitudes de CFC para usos esenciales que distingue los volúmenes de CFC utilizados para fabricar inhaladores dosificadores vendidos en la Comunidad de los volúmenes empleados en la fabricación de inhaladores dosificadores destinados a la exportación. Incluso con ese sis-



tema, seguirá siendo difícil hacer estimaciones a largo plazo de las necesidades de CFC, en particular en los países en desarrollo donde la demanda de tratamientos antiasmáticos vendrá determinada por los índices de crecimiento económico. A esa dificultad se añade la incertidumbre en cuanto a la fecha en que dichos países llevarán a cabo la transición. Pese a todo, será necesario prever las necesidades de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores destinados a la exportación, con el fin de procurar que la oferta de CFC de calidad farmacéutica sea suficiente para satisfacer la demanda.

9.8. La producción de inhaladores dosificadores con CFC destinados a la exportación deberá proseguir en la Comunidad Europea durante un cierto tiempo una vez finalizada la transición. Las empresas que deseen acogerse a las exenciones para usos esenciales de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores destinados a la exportación deberán probar que están aplicando medidas concretas, en colaboración con las autoridades competentes de los países importadores de sus productos, para promover cuanto antes el paso a los inhaladores dosificadores sin CFC, al tiempo que garantizan el suministro de los medicamentos necesarios para los enfermos.

#### **Obtención de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores destinados a la exportación después de la transición en la Comunidad**

9.9. Con el fin de cumplir el compromiso enunciado en la Decisión VIII/10 de garantizar el suministro adecuado y continuo de inhaladores dosificadores a los países en desarrollo, los fabricantes de éstos deberán tener acceso a fuentes fiables de CFC de calidad farmacéutica en cantidades suficientes para satisfacer la demanda de inhaladores dosificadores con CFC, hasta que estos productos se hayan eliminado en los países en desarrollo. Las posibilidades son tres:

- continuación de la producción de CFC en la CE como antes
- producción periódica por «campañas» en la CE
- importación de CFC producidos en los países en desarrollo.

Estas posibilidades se detallan en el capítulo 10 «Cuestiones relativas a la producción de CFC».

### CAPÍTULO 10

#### CUESTIONES RELATIVAS A LA PRODUCCIÓN DE CFC

##### **Introducción**

10.1. En la CE son cuatro las empresas que producen los CFC utilizados en la fabricación de inhaladores dosificadores:

AlliedSignal (Países Bajos)  
Ausimont (Italia)  
Elf-Atochem (España)  
Rhône Poulenc (Reino Unido)

Estas empresas producen también CFC que sirven para fabricar inhaladores dosificadores en diversos países desarrollados y en desarrollo.

10.2. Estas empresas producen CFC de un grado de pureza definido, de acuerdo con las especificaciones impuestas por cada fabricante de inhaladores dosificadores. Es preciso que los CFC tengan un grado de pureza determinado para satisfacer los requisitos de registro de los productos en los países en que se venden los inhaladores dosificadores con CFC. Si un fabricante de inhaladores debe abastecerse en otro productor de CFC (incluso si se trata de un productor comunitario) que no se ajusta a las mismas especificaciones de pureza, puede verse obligado a presentar otra solicitud de registro de su producto. Por lo tanto, los fabricantes de inhaladores dosificadores tienden a abastecerse en CFC en uno o dos productores solamente.

#### **Oferta futura de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores en la CE**

10.3. Los productores de CFC de la CE producen fundamentalmente CFC 11 y CFC 12 para la fabricación de inhaladores dosificadores en la CE y en el resto del mundo. Producen también CFC para cubrir las necesidades nacionales básicas de los países citados en el apartado 1 del artículo 5 del Protocolo de Montreal. En 1996, los fabricantes comunitarios de CFC produjeron 3 062 toneladas de CFC 11 y 4 757 toneladas de CFC 12 para la fabricación de inhaladores dosificadores para todo el mundo, y 9 430 toneladas de CFC 11 y 14 280 toneladas de CFC 12 para las necesidades nacionales básicas de los países en desarrollo.

10.4. La producción de CFC dentro de la CE ha sido objeto de una importante racionalización industrial durante estos últimos años, y el número de productores se ha reducido a la mitad. La producción de CFC se ha concentrado en pequeñas instalaciones de fabricación que son más viables desde el punto de vista económico. Estas instalaciones son rentables mientras su producción siga siendo superior a un nivel mínimo. El nivel mínimo viene determinado por varios parámetros y varía según el productor. Las instalaciones de producción que subsisten consiguen permanecer sobre ese mínimo combinando la producción destinada a la fabricación de inhaladores dosificadores y la destinada a satisfacer las necesidades nacionales básicas de los países en desarrollo. La reducción del volumen de CFC necesario para la fabricación de inhaladores dosificadores durante el período de transición obligará a los productores de CFC de la CE a revisar el funcionamiento de sus instalaciones y podría dar lugar al cierre de algunas de ellas. Sin embargo, aunque no pueda excluirse una nueva racionalización de las capacidades de producción, es probable que en los próximos cinco años, la demanda de CFC para las necesidades na-

cionales básicas de los países en desarrollo permita, al menos a algunas instalaciones de producción de CFC de la CE, proseguir sus actividades.

10.5. En el informe del Grupo de Evaluación Técnica y Económica (GETE) de abril de 1997 se señaló que cuando la demanda de CFC cayera por debajo del límite mínimo de rentabilidad para los productores, la producción de CFC podría mantenerse mediante «campanas de producción» y el almacenamiento de CFC hasta que fueran necesarios. Por las razones mencionadas más arriba, es poco probable que eso sea necesario en la CE durante el período de transición. No obstante, la opción de una campaña de producción final debería mantenerse para el período en que los inhaladores dosificadores con CFC se hayan suprimido casi completamente en la CE. Esa «campaña final» debería permitir mantener la viabilidad económica de los productores de CFC. Las consecuencias para los países en desarrollo se mencionan a continuación.

10.6. Cabe recordar que, a efectos de una reducción integrada de la contaminación, la concesión de licencias a las instalaciones de producción de CFC presupone una planificación a largo plazo y excluye la producción *ad hoc* o la prolongación de los períodos de producción. Una estrategia de transición bien llevada a cabo ayudará a prever las necesidades futuras de CFC y, en particular, a examinar la pertinencia de una «campaña de producción final».

#### **Producción de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores destinados a la exportación a los países en desarrollo**

10.7. En aplicación de la Decisión VIII/10 (9) de las Partes en el Protocolo de Montreal, los fabricantes de inhaladores dosificadores deben seguir proporcionando medicamentos contra el asma y las EPOC (incluidos los inhaladores dosificadores que contienen CFC) a los países importadores. Para garantizar esta continuidad de suministro, es necesario que los fabricantes de inhaladores dosificadores tengan acceso a fuentes fiables de CFC de calidad farmacéutica y en cantidad suficiente para cubrir las necesidades de los países importadores en los cuales la transición será más lenta.

10.8. Si bien es poco probable que ello constituya un problema durante el período de transición en la CE por las razones ya mencionadas, se puede temer que una vez que los inhaladores dosificadores con CFC hayan sido retirados del mercado en la CE, las cantidades de CFC de calidad farmacéutica sean insuficientes para mantener la fabricación en la Comunidad Europea de inhaladores dosificadores destinados a la exportación.

10.9. En ausencia de un riesgo inmediato de escasez de CFC para la fabricación de inhaladores dosificadores, es prematuro adoptar decisiones firmes por lo que se refiere a la producción de CFC para la fabricación futura de inhaladores dosificadores para exportar a los países en desarrollo. Se perfilan varias vías, pero aún no está claro cuál sería la mejor. Una de las posibilidades serían las «campanas de producción». Según esta opción, las instalaciones de producción de CFC se explotarían periódicamente para producir una reserva suficiente de CFC que permitiera fabricar los inhaladores dosificadores destinados a la exportación. A este respecto, el informe del GETE de abril de 1997 indica que, en su caso, podrían ser necesarios dos años para constituir una reserva adecuada de CFC por medio de una «campaña de producción».

10.10. Si bien la idea puede parecer a primera vista seductora en términos de reducción posible de los costes de producción, su principal inconveniente es la dificultad de evaluar con precisión la demanda futura de CFC. Además de ello, nada garantiza que los CFC almacenados durante 5 años no se deterioren, ni que los inhaladores dosificadores que se fabriquen dentro de años con esos CFC no se alterarán más rápidamente que los fabricados con CFC recientemente producidos. Según la experiencia adquirida hasta ahora, los CFC permanecen estables durante un período de almacenamiento de 2 años. Otro riesgo, desde el punto de vista de la salud de los enfermos, es que los productores de CFC produzcan importantes volúmenes de CFC antes de cerrar sus instalaciones de producción, lo que podría dar lugar a la carencia de CFC para fabricar inhaladores dosificadores para exportar a los países en los que siguen siendo indispensables para la salud de los enfermos.

10.11. Otra posible solución para los fabricantes de inhaladores dosificadores consistiría en abastecerse en CFC en las instalaciones de producción situadas en los países en desarrollo. Esta opción no se considera realista por el momento, pues sería necesario que dichas instalaciones estuvieran registradas y los CFC producidos, incluidos los del país de fabricación de los inhaladores dosificadores, aprobados por las autoridades de reglamentación competentes. La producción de CFC debería ajustarse a los principios estrictos de buenas prácticas de fabricación (BPF) y satisfacer sistemáticamente las especificaciones de pureza definidas, lo que podría suponer un desafío para los productores de CFC de los países en desarrollo.

10.12. En la medida en que la producción de CFC se mantiene en la CE para cubrir las necesidades nacionales básicas de los países en desarrollo, es harto improbable que, durante el período de transición de la CE, haya escasez de CFC de calidad farmacéutica para la fabricación de inhaladores dosificadores en la CE, tanto para el mercado comunitario como para la exportación.

## CAPÍTULO 11

**PROCEDIMIENTO DE LOS USOS ESENCIALES: VISIÓN GLOBAL Y CALENDARIO**

11.1. El presente capítulo describe el procedimiento que permite obtener una exención para usos esenciales destinados a la fabricación de inhaladores dosificadores en la Comunidad Europea y precisa el calendario correspondiente.

**Procedimiento de los usos esenciales: visión global**

11.2. Las Partes en el Protocolo de Montreal definieron el marco del procedimiento de los usos esenciales en su cuarta reunión celebrada en Copenhague en 1992. En la Comunidad Europea, este procedimiento se aplica conforme a lo dispuesto en el Reglamento (CE) nº 3093/94.

11.3. En la Comunidad Europea, dicho procedimiento consta de tres fases distintas:

1. La atribución de usos esenciales para los próximos años, previa solicitud de las cantidades específicas de CFC a efectos de usos esenciales para un año determinado;
2. La evaluación de las designaciones, seguida de una decisión de las Partes en el Protocolo de Montreal;
3. El examen de las cantidades solicitadas para usos esenciales y la concesión de licencias correspondientes por la Comisión Europea, asistida por el comité de gestión de los Estados miembros.

**11.4. Atribución**

- El IPAC prepara y presenta las solicitudes de atribución en cada uno de los Estados miembros donde se fabrican inhaladores dosificadores;
- Los Estados miembros examinan las solicitudes presentadas por el IPAC, añaden las cantidades autorizadas solicitadas por empresas no pertenecientes al IPAC y transmiten las solicitudes de atribución a la Comisión Europea;
- La Comisión Europea examina las solicitudes transmitidas por los Estados miembros, las pondera y transmite una atribución en nombre de la Comunidad Europea al Programa de la Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA).

Tiempo necesario: alrededor de 6 meses.

**11.5. Evaluación**

- El Comité de Opciones Técnicas (COT) y el Grupo de Evaluación Técnica y Económica (GETE) de las Partes en el Protocolo de Montreal examinan las designaciones y determinan si responden o no a los criterios de usos esenciales definidos en la Decisión IV/25 y si las cantidades pedidas están justificadas. El GETE transmite sus conclusiones y recomendaciones al grupo de trabajo abierto (OEWG) del Protocolo de Montreal.
- El OEWG estudia las recomendaciones del GETE y transmite un proyecto de decisión relativo a los usos esenciales, que se examina en la reunión de las Partes;
- Las Partes deciden en la reunión si las designaciones responden a los criterios de usos esenciales y, en su caso, determinan las cantidades de sustancias reguladas que deben autorizarse.

Tiempo necesario: 6 a 9 meses.

**11.6. Concesión de licencias**

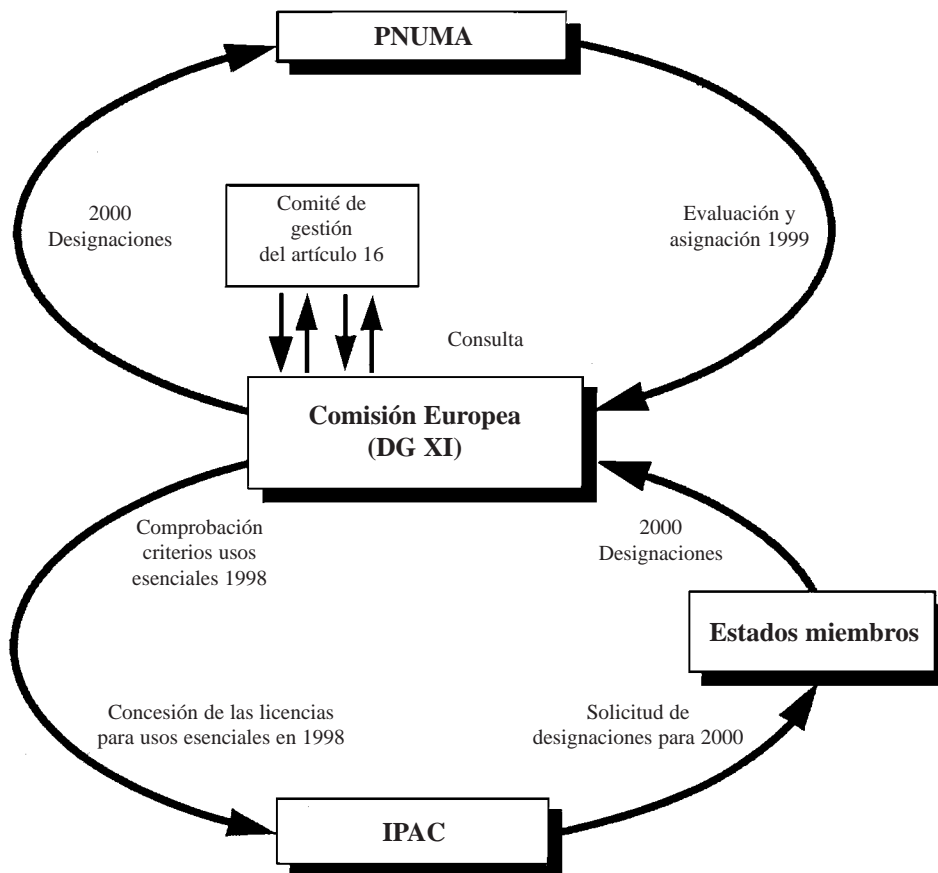
- La Comisión publica un aviso a los usuarios por el que se invita a los fabricantes de inhaladores dosificadores a presentar solicitudes de autorización de usos esenciales, precisando las cantidades de CFC que necesitarán para el año siguiente;
- Los fabricantes de inhaladores dosificadores presentan a la Comisión sus solicitudes de autorización a efectos de usos esenciales;
- La Comisión, en concertación con el comité de gestión creado por el artículo 16, examina las solicitudes presentadas por los fabricantes de inhaladores dosificadores, asigna cantidades de CFC para usos esenciales y concede las licencias correspondientes.

Tiempo necesario: 3 a 6 meses.

11.7. Para cada año concreto, todos los trámites del procedimiento se realizan simultáneamente. Por ejemplo, el procedimiento de los usos esenciales de 1997 en la Comunidad Europea incluye la aprobación y concesión de licencias por parte de la Comisión para 1998, la evaluación de las designaciones por el GETE y las Partes para 1999 y la preparación de las designaciones para el año 2000 por el IPAC y las demás empresas.

El siguiente esquema presenta el procedimiento de los usos esenciales en la Comunidad Europea en 1997.

Procedimiento de los usos esenciales en la Comunidad Europea: 1997



**PLANIFICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE LOS USOS ESENCIALES: CALENDARIO**

El esquema siguiente recoge el calendario del procedimiento de los usos esenciales en 1997

